

Université de Montréal

Expansion de la réaction de Mitsunobu par l'introduction d'un nouveau réactif polyvalent

par
Maxime Dauphinais

Département de Chimie, Université de Montréal
Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en Chimie

Août 2017

© Maxime Dauphinais, 2017

Résumé

Que ce soit un médicament, un polymère, un cosmétique ou tout autre produit d'usage courant, les substances créées par l'homme doivent provenir de la transformation d'un composé naturel en un produit final souvent fort différent. Pour y parvenir, il faut recourir aux méthodologies connues permettant la dérivatisation sélective de divers groupements fonctionnels présents sur une molécule. Grâce aux efforts des chimistes de synthèse, cette gamme de méthodologies s'étend à chaque année, et ce mémoire illustrera la contribution de l'auteur à ce domaine de recherche.

Un des groupements fonctionnels les plus présents dans la nature est l'alcool. Or, dans la majorité des transformations connues, celui-ci agit en tant que nucléophile. Afin de convertir un centre portant un alcool en électrophile, une séquence de plusieurs étapes est souvent nécessaire. La réaction de Mitsunobu vient palier à ce problème en transformant en une seule étape un alcool en différents groupements fonctionnels par son activation sélective. Cependant, la nature du partenaire nucléophile est typiquement limitée aux acides carboxyliques, phénols et autres substrats modérément acides.

Le travail présenté dans ce mémoire se veut une solution partielle à ce problème, menant à l'expansion de la gamme de nucléophiles employables dans la réaction. Grâce au développement et à l'optimisation d'un nouveau réactif stable et facile d'utilisation, plusieurs nouveaux groupements fonctionnels peuvent désormais être introduits rapidement et de manière stéréosélective sur un large éventail d'alcools. En particulier, les amines, autre fonctionnalité très présente dans la nature, passeront de partenaires non réactifs à partenaires idéaux dans la majorité des cas. Plusieurs explications mécanistiques supportées par des observations et études sont présentées. Les travaux se terminent par la synthèse expéditive en une seule étape de l'ingrédient actif d'un médicament très utilisé mondialement à partir de réactifs commerciaux.

Mots-clés : alcools, amines, Mitsunobu, acide triflique, azocarboxylate, triphénylphosphine

Abstract

Whether it be a drug, a polymer, a cosmetic or any other product of everyday life, substances created by man must come from the transformation of a natural compound into an often quite different final product. To achieve this goal, one must use known methodologies allowing the selective derivatization of diverse functional groups present on a molecule. Thanks to the efforts of synthesis chemists, this range of methodologies widens each year, and this memoire will illustrate the contribution of the author to this field of research.

One of the most common functional groups in nature is the alcohol. In the majority of the known transformations, this alcohol acts as a nucleophile. In order to convert a carbon center bearing the hydroxyl substituent into an electrophile, a multistep sequence is often required. The Mitsunobu reaction attempts to remedy this situation by transforming, in a single step, a wide variety of alcohols into different functional groups by their selective activation. However, the nature of the nucleophilic partner is typically limited to carboxylic acids, phenols and other moderately acid substrates.

The work presented in this memoire attempts to partially solve this issue by significantly expanding the range of nucleophiles tolerated in the reaction. Following the development and optimisation of a new, easy to use, stable reagent, several new functional groups can now be introduced rapidly in an stereoselective fashion onto alcohol substrates. Particularly, amines, another functionality very common in nature, will change from being non-reactive partners to being ideal ones in most cases. In order to justify this reversal of reactivity, several mechanistic explanations supported by observations and studies will be presented. The efforts culminate in the one-step, expeditive synthesis of the active ingredient of a pharmaceutical blockbuster from commercially available materials.

Keywords : alcohols, amines, Mitsunobu, triflic acid, azocarboxylate, triphenylphosphine

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Liste des schémas.....	iv
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Remerciements.....	xi
Chapitre 1 : La réaction de Mitsunobu et les réactifs classiques.....	1
1.1 Découverte et concepts.....	1
1.2 Avantages.....	3
1.3 Désavantages et systèmes alternatifs.....	6
1.4 Applications à la synthèse d'amines et azotes non-nucléophiles.....	19
Chapitre 2 : Développement et utilisation du BET-OTf.....	23
2.1 Développement et utilisation de la version <i>in situ</i>	23
2.2 Couplage d'amines avec le BET-OTf.....	26
2.3 Couplage de nucléophiles divers avec le BET-OTf.....	36
2.4 Limitations du nucléophile.....	45
2.5 Synthèse accélérée du clopidogrel.....	46
2.6 Étude mécanistique et raisonnement sur diverses observations.....	48
2.7 Limitations de l'alcool et travaux restants.....	52
Chapitre 3 : Conclusion et perspectives.....	54
Chapitre 4 : Partie expérimentale.....	55
Bibliographie.....	57
Annexe.....	i

Liste des schémas

Schéma 1. Composants de la réaction de Mitsunobu classique.....	1
Schéma 2. Oxydation de phosphites médiée par DEAD et un alcool.....	2
Schéma 3. Estérification d'un acide carboxylique médiée par DEAD et une phosphine.....	2
Schéma 4. Réaction de Mitsunobu complétant la synthèse totale de la (±)-vermiculine.....	5
Schéma 5. Réaction de Mitsunobu employée dans la synthèse de l'entécavir.....	5
Schéma 6. Avancées utilisant un ou des réactifs de Mitsunobu en quantité catalytique.....	7
Schéma 7. Réactifs supportés sur sels de TAP par le groupe Charette	8
Schéma 8. Dépendance en pK _a du nucléophile avec le système DEAD-TPP.....	9
Schéma 9. Justification de la supériorité de DHTD pour les alcools encombrés.....	12
Schéma 10. Hypothèses mécanistiques concernant l'alkylation d'anilines avec azpy.....	13
Schéma 11. Structure et pK _a des principaux nucléophiles étudiés par le groupe Tsunoda.....	15
Schéma 12. Exemples de déshydratations illustrant la réactivité du réactif d'Hendrickson.....	17
Schéma 13. Mécanisme de déshydratation avec le couple DDQ-TPP.....	18
Schéma 14. Dernière étape de la synthèse de la (S)-(+)-coniine par Knochel	19
Schéma 15. Principales classes de nucléophiles azotés prenant part à la réaction de Mitsunobu	20
Schéma 16. Hypothèse mécanistique justifiant l'utilisation d'un acide externe.....	23
Schéma 17. Exemple employant les conditions optimisées pour la version <i>in situ</i>	25
Schéma 18. Synthèse du BET-OTf.....	26
Schéma 19. Hypothèse mécanistique justifiant l'addition d'une base externe.....	27
Schéma 20. Hypothèses mécanistiques justifiant la racémisation partielle.....	34
Schéma 21. Expansion de la réaction aux sels.....	37
Schéma 22. Hypothèse mécanistique pour la nécessité de la base.....	39
Schéma 23. Exemple de voie industrielle d'accès à clopidogrel	47
Schéma 24. Synthèse du clopidogrel racémique médiée par le BET-OTf.....	48
Schéma 25. Réaction suivie par RMN ³¹ P.....	49
Schéma 26. Conditions développées pour le couplage d'amines.....	54

Liste des tableaux

Tableau 1. Rendements (%) de TsNHMe avec différents alcools et réactifs de Mitsunobu....	16
Tableau 2. Rendements (%) de TsCH ₂ SMe avec différents alcools et réactifs de Mitsunobu....	16
Tableau 3. Rendements rapportés pour le couplage intermoléculaire entre alcools et amines...	22
Tableau 4. Optimisation de la nature et de la stœchiométrie de la base.....	28
Tableau 5. Amines retenues afin d'illustrer l'étendue de la réaction	31
Tableau 6. Autres substrats azotés retenus.....	35
Tableau 7. Optimisation des additifs pour les nucléophiles halogènes	38
Tableau 8. Optimisation des additifs pour la réaction avec LiCl.....	41
Tableau 9. Résultats pour les différents sels utilisés avec le BET-OTf.....	42
Tableau 10. Résultats de la réaction avec une sélection de nucléophiles classiques.....	44

Liste des figures

Figure 1. Bétaïnes initialement postulées par Mitsunobu, Morrison, Brunn et Huisgen.....	3
Figure 2. Structure des principaux dérivés azo développés par le groupe de Tsunoda.....	10
Figure 3. Structures et similarités des dérivés d'acide fumarique / maléique et des phosphoranes	14
Figure 4. Structures développées des acides mis à l'essai.....	24
Figure 5. Structure du solide isolé, le BET-OTf, et image par rayons X.....	25
Figure 6. Structures des bases utilisées pour l'optimisation.....	29
Figure 7. Attribution de structure BnN-R vs TsN-R par comparaison avec la littérature.....	32
Figure 8. Attribution de structure PhO-R vs PhNH-R par comparaison avec la littérature.....	36
Figure 9. Substrats nucléophiles menant à un rendement non-nul mais faible du produit désiré	45
Figure 10. Substrats nucléophiles ne menant à aucune trace du produit désiré.....	46
Figure 11. Suivi de réaction avec le BET-OTf.....	50
Figure 12. Représentation alternative du suivi de réaction avec le BET-OTf	50

Liste des abréviations

°C	degré Celcius
ADDP	(azodicarbonyl)dipipéridine
atm	atmosphère
azpy	4,4'-azopyridine
BArF	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
br	<i>broad</i> (large)
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	Catalytique
CMBP	cyanométhylènetributylphosphorane
CMMP	cyanométhylènetriméthylphosphorane
Cp	cyclopentadiène
CSA	acide camphorsulfonique
d	doublet
d	<i>diem</i> (jour)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DHTD	4,7-diméthyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tétrazocin-3,8-dione
DIAD	azodicarboxylate de diisopropyle
DME	diméthoxyméthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde

dt	doublet de triplet
équiv.	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
GP	groupement protecteur
h	heure
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
M	molaire
MBH	Morrison-Brunn-Huisgen
Me	méthyle
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
mol.	moléculaire
MS	spectromètre de masse
Nu	nucléophile
OMS	Organisation mondiale de la Santé
<i>p</i>	<i>para</i>
Pc	phthalocyanine
pKa	constante d'acidité
ppm	partie par million
Pr	propyle
PTSA	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
q	quadruplet
quint	quintuplet

rac	racémique
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
S _N	substitution nucléophile
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
TA	température ambiante
TAP	tétraarylphosphonium
TBAB	bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAC	chlorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI	iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAT	difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBP	tributylphosphine
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraisopropylazodicarboxamide
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylazodicarboxamide
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMG	tétraméthylguanidine
TMP	triméthylphosphine
TMS	triméthylsilyle
TPP	triphénylphosphine
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
δ	déplacement chimique

Pour April, Denise et Pierre

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier le Professeur André B. Charette pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche. J'ai apprécié la grande autonomie confiée à ses étudiants, ce qui a valorisé le développement de mon esprit critique et de mes habiletés de résolution de problèmes. Je me compte chanceux d'avoir pu bénéficier de son savoir et de son expérience afin de guider mes travaux vers le succès.

Je tiens aussi à souligner le support et l'encadrement exceptionnels de Barbara Bessis, qui travaille fort chaque jour afin de nous faciliter la vie. Son soutien m'aura permis de ne pas me perdre dans les méandres administratifs des demandes de bourses et autres obligations académiques.

Bien sûr, le temps au laboratoire d'aurait pas été aussi plaisant sans la présence de tous mes collègues du groupe Charette. Les discussions animées entre étudiants allumés furent très productives, et plus d'une fois ont mené à un nouveau projet fort intéressant. J'aimerais en particulier remercier Patrick Cyr, mon partenaire de labo pendant les deux premières années, avec qui j'ai échangé tellement d'idées, parfois géniales, parfois un peu trop optimistes. Un autre étudiant du groupe à qui je dois beaucoup et qui fut en quelque sorte mon mentor pour le projet présenté dans ce mémoire est William S. Bechara. Rarement j'ai croisé quelqu'un d'aussi optimiste et débrouillard, que ce soit du point de vue de la chimie ou de la mécanique de tous nos instruments. J'aimerais aussi noter la contribution des autres collaborateurs sur le projet de la Mitsunobu, Sophie Régnier et Scott Jarvis.

Il ne faut pas oublier le support de tout le personnel de caractérisation. L'équipe de RMN était toujours prête à répondre à mes questions, alors que les membres du centre régional de spectrométrie de masse ont passé tant d'heures à trouver les conditions parfaites pour séparer mes énantiomères.

Enfin, merci à ma famille pour leur support intarissable. Merci à ma douce moitié, April, pour sa patience et sa compréhension lors des longues journées de travail.

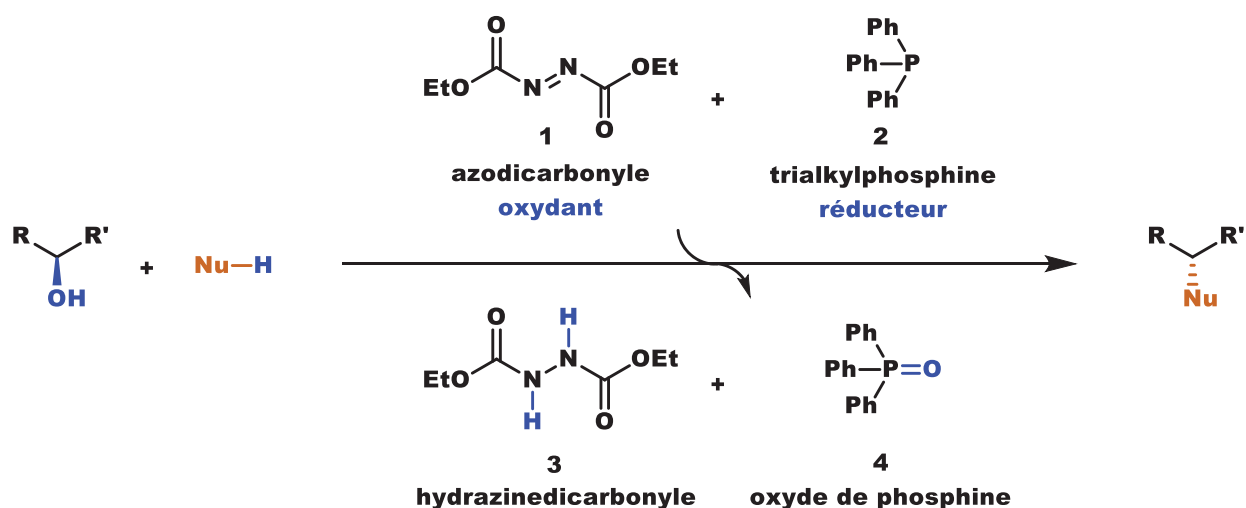
Chapitre 1

La réaction de Mitsunobu et les réactifs classiques

1.1 Découverte et concepts

La réaction de Mitsunobu consiste en la substitution d'un groupement alcool par un nucléophile, généralement protique, à l'aide d'un système binaire azodicarbonyl-trialkylphosphine. La combinaison de réactifs sert d'agent déshydratant permettant de séquestrer l'alcool partant ainsi que le proton labile du nucléophile, la phosphine agissant en tant qu'accepteur d'oxygène et le composé azo comme accepteur de protons. Il est important de remarquer que bien que la réaction soit souvent présentée comme rédox neutre, cette considération ne s'applique qu'au substrat, alors que la phosphine est oxydée et l'azocarbonyl réduit dans le processus (**Schéma 1**).

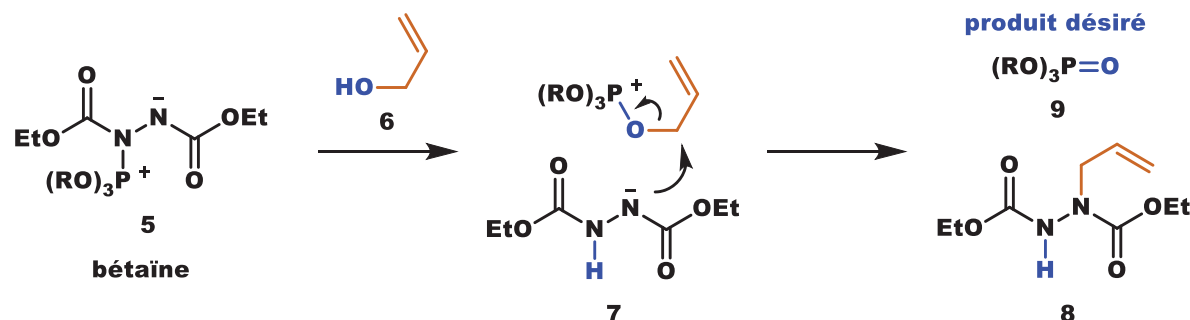
Schéma 1. Composants de la réaction de Mitsunobu classique



L'application du système azodicarbonyl-trialkylphosphine à la substitution d'alcools a été découverte par le groupe du Pr. Mitsunobu, en 1967, lors d'études sur l'oxydation de composés phosphorés.¹ L'oxyde de phosphine, aujourd'hui considéré comme un sous-produit indésirable et difficile à séparer de la réaction, était alors le produit recherché suite à la réaction avec un alcool sacrificiel.² Lorsque des phosphites étaient employés, le phosphate correspondant

était obtenu, suite à un procédé de type Arbusov par l'anion du diéthylazodicarboxylate (DEAD) réduit. (Schéma 2).

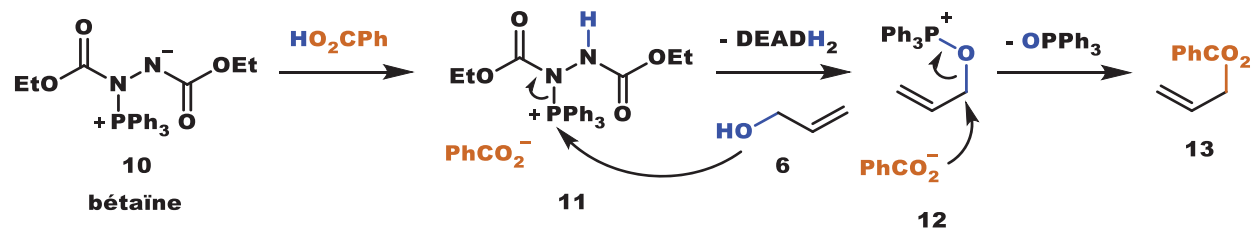
Schéma 2. Oxydation de phosphites médiée par DEAD et un alcool



Après l'oxydation du phosphite en phosphonium par le DEAD, l'alcool sacrificiel était en mesure d'attaquer le phosphore, libérant ainsi l'anion en question. Ce dernier était alors alkylé par le meilleur groupe partant des alkyles connectés aux oxygènes du phosphonium, préférentiellement de type benzyle ou allyle. En utilisant donc un des deux alcools correspondants (benzylique ou allylique), on pouvait s'assurer que le phosphate conserverait les groupements OR initiaux, et le lien $\text{P}=\text{O}$ serait formé par l'oxygène de l'alcool sacrificiel uniquement.

En employant un nucléophile synthétiquement plus utile que l'anion du DEAD réduit, il serait ainsi envisageable de l'alkyler avec le fragment allyle provenant de l'alcool. L'emploi d'acides carboxyliques est idéal : non seulement le groupement carboxylate est un nucléophile satisfaisant, mais la présence d'un proton acide additionnel permet de neutraliser l'anion du DEAD réduit, le rendant ainsi très peu nucléophile (Schéma 3).

Schéma 3. Estérification d'un acide carboxylique médiée par DEAD et une phosphine



Dans la publication originale, la réaction de Mitsunobu est accomplie afin de générer le benzoate d'allyle avec un rendement de 85%. L'article mentionne aussi l'utilisation du phosphate de phényle dihydrogène comme nucléophile, avec un rendement plus modeste de 45%. Ce résultat est probablement dû à la combinaison d'un mélange de mono- et di-alkylation et de difficultés reliées à l'isolation sous forme de sel d'anilinium.

Il est important de noter que le mécanisme mis de l'avant par le groupe Mitsunobu est encore d'actualité aujourd'hui, avec pour seule différence le point d'ancrage initial de la phosphine sur le DEAD. Les schémas originaux suggèrent un lien P-O entre le carboxyle du DEAD et la phosphine, invoquant l'importante oxophilie de l'atome de phosphore. Toutefois, il est désormais prouvé par modélisation, cristallographie et autres techniques de caractérisation que la phosphine attaque un des azotes du composé azo et non un oxygène (**Figure 1**). L'adduit obtenu est parfois nommé la bétaine MBH, pour Morrison-Brunn-Huisgen, mais sera référencée dans cet ouvrage simplement en tant que « bétaine ».

Figure 1. Bétaïnes initialement postulées par Mitsunobu, Morrison, Brunn et Huisgen



1.2 Avantages

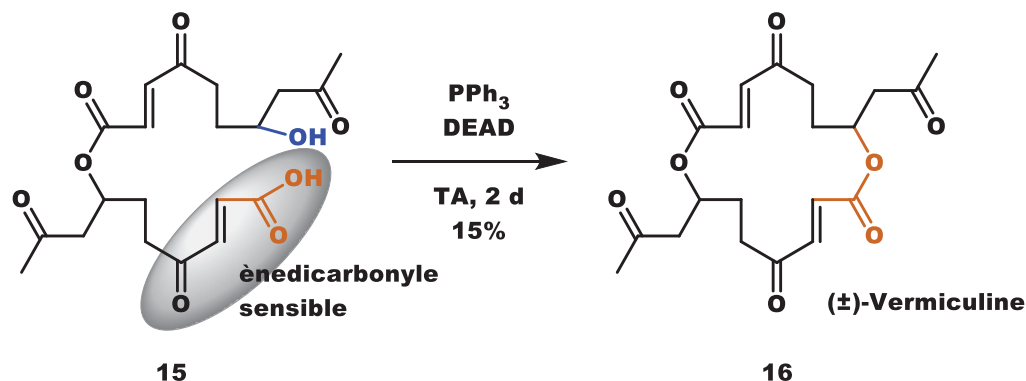
La réaction de Mitsunobu possède plusieurs qualités qui en font une transformation de choix. Au premier plan figure la douceur des conditions réactionnelles. Normalement efficace à température de la pièce ou même quelques dizaines de degrés au-dessous, il est très rare de voir un exemple où la réaction a dû être chauffée (même si la stabilité de DEAD permet une température de 80 °C au bas mot). De plus, lors de l'activation, la bétaine est très sélective pour les oxygènes, même en présence de nucléophiles plus puissants, tels les amines, hydrazines, thiolates ou autres. En fait, il est possible qu'un lien P-N ou P-S se forme cinétiquement, mais

celui-ci est réversible, à l'instar du déplacement du DEAD réduit durant le mécanisme. Le lien P-O, beaucoup plus difficile à briser, ne devrait pas mener à un équilibre mais bien à un puit thermodynamique irréversible. Cependant, le second puit thermodynamique est encore plus important, puisqu'il conduit la réaction vers la formation du lien double P=O, très fort.

Cette sélectivité pour les oxygènes ne s'arrête pas là. Lors du couplage d'un acide et d'un alcool afin de former un ester, il a été démontré à plusieurs reprises que l'activation est sélective pour l'oxygène hydroxylique et non carboxylique. Cette préférence est responsable de la très prisée énantioinversion des alcools chiraux avec la réaction de Mitsunobu. Elle est attribuée à la plus grande disponibilité des deux doublets libres de l'oxygène, qui dans le cas de l'alcool ne sont pas impliqués dans un système conjugué comme c'est le cas pour l'acide carboxylique. Il en résulte une interaction orbitale plus importante avec les orbitales vacantes du phosphore, analogue à un phénomène de rétro-donation dans un complexe métallique, ce qui augmente la force de l'attraction entre les deux partenaires.

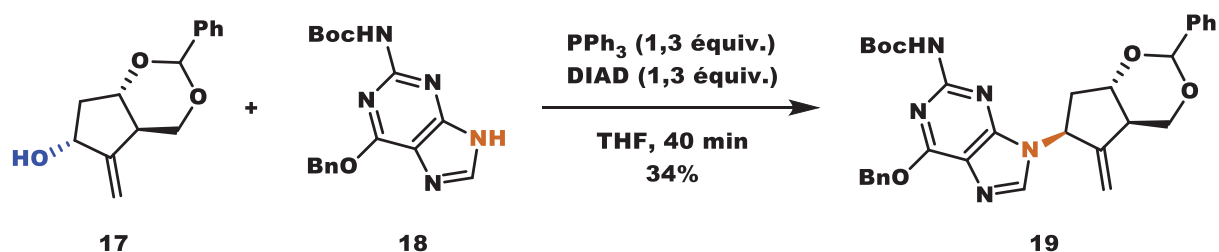
Pour la formation d'esters, la grande majorité des méthodologies alternatives impliquent l'activation de l'acide et non de l'alcool. Cette orthogonalité permet non seulement une inversion au lieu d'une rétention du centre chiral, mais aussi une absence d'activation pouvant détruire des acides carboxyliques labiles. Un bon exemple de cette complémentarité peut être tiré d'une des premières synthèses totales employant la réaction de Mitsunobu. En 1977, le groupe de White rapporte la synthèse de la (±)-vermiculine avec comme dernière étape une macrocyclisation basée sur les conditions originales.³ Il est mentionné que plusieurs techniques d'estérification classiques ont été tentées, mais seule la réaction de Mitsunobu a mené au produit désiré, bien qu'avec un rendement modeste. La fragilité du groupement α -dicarboxyle et la propension des méthodes typiques d'activer la partie acide sont invoquées (**Schéma 4**).

Schéma 4. Réaction de Mitsunobu complétant la synthèse totale de la (±)-vermiculine



Cette chimiosélectivité découlant de la douceur des conditions entraîne à son tour un deuxième avantage, soit une grande versatilité quant aux groupements fonctionnels pouvant être présents sur le substrat. Puisque l'alcool est transformé en agent alkylant, la force du nucléophile employé dans la réaction détermine ce qui sera toléré. Dans le cas classique d'un acide carboxylique intermoléculaire comme partenaire, les alcynes et alcènes, les azotes aprotiques ou non acides, les soufres aprotiques, les oxygènes aprotiques et même la plupart des halogènes sont tolérés. Un exemple illustrant bien la tolérance de la réaction de Mitsunobu a été réalisé en industrie et implique le couplage de deux fragments avancés en route vers l'entécavir, un agent antiviral oral utilisé dans le traitement de l'hépatite B (**Schéma 5**). Parmi les groupements fonctionnels présents et intouchés, on peut compter un acétal de benzyldène, un alcène exocyclique, un squelette entier de purine, un carbamate comportant un lien N-H et un imidate inclus dans le squelette.

Schéma 5. Réaction de Mitsunobu employée dans la synthèse de l'entécavir



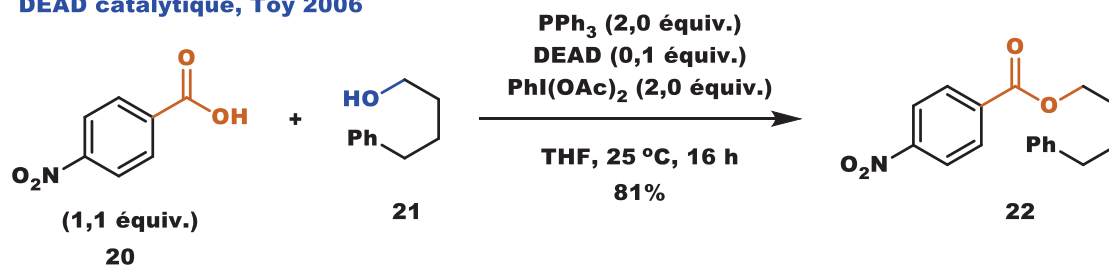
1.3 Désavantages et systèmes alternatifs

Dans le contexte de la chimie verte, le premier aspect négatif est sans contredit le manque d'économie d'atomes de la transformation. Dans le cas limite d'une fermeture de cycle, on utilise typiquement entre un et trois équivalents des réactifs, TPP et DEAD. Ceci équivaut à consommer 436 g/mol de réactif, pour une stœchiométrie idéale de 1 :1 réactifs : substrat, dans le but de ne former qu'un seul lien par déshydratation formelle. Si on considère que pour de nombreux couples alcools-acides, un acide inorganique catalytique serait suffisant à l'estérification, la réaction de Mitsunobu n'est pas à utiliser aveuglément pour le chimiste conscient de son impact environnemental.

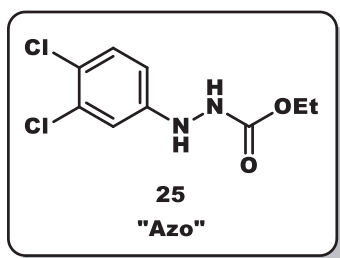
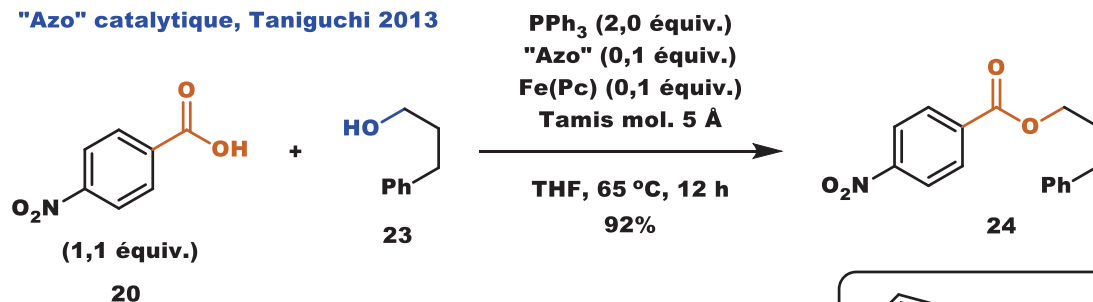
Depuis les années 2000, une recrudescence d'efforts a été observée dans le développement de systèmes catalytiques employant la phosphine, l'azodicarbonyle, ou même les deux réactifs en quantités sous-stœchiométriques. En 2003, le groupe de Toy ouvrit la porte à cette approche en publiant une méthodologie où seulement 10 mol% de DEAD était requis.^{4a} Cependant, l'oxydant terminal, le diacétate d'iodosobenzène, est lui-même assez volumineux et deux équivalents sont requis. Plus élégamment, en 2013, le groupe de Taniguchi a réussi à établir un système basé sur un composé azo modifié où l'air ambiant est cette fois l'oxydant terminal.^{4b} Cependant, la méthode requiert un catalyseur de fer additionnel ainsi que deux équivalents de phosphine, sans compter l'emploi d'un bain chauffant. Finalement, en 2015, Buomono et Aldrich ont réussi à mettre sur pied une réaction catalytique en phosphine et en composé azo, requérant encore une fois le même catalyseur de fer.⁵ Dans ce cas, le phénylsilane est le réducteur stœchiométrique final, et une pression d'air enrichi en oxygène est l'oxydant terminal (**Schéma 6**). Malheureusement, la réaction n'a été rapportée que sur l'acide 4-nitrobenzoïque, considéré comme un des meilleurs nucléophiles pour la réaction de Mitsunobu. Bien que ces approches ne soient toujours pas idéales du point de vue environnemental, les récentes avancées permettent de constater que des solutions concrètes au problème d'économie d'atomes sont proposées.

Schéma 6. Avancées utilisant un ou des réactifs de Mitsunobu en quantité catalytique

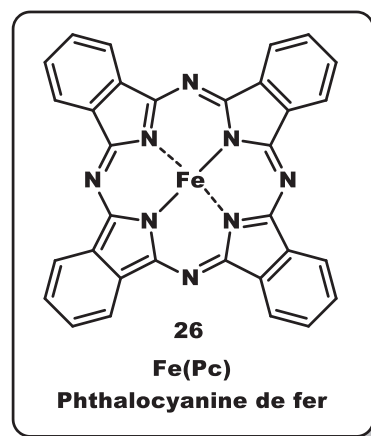
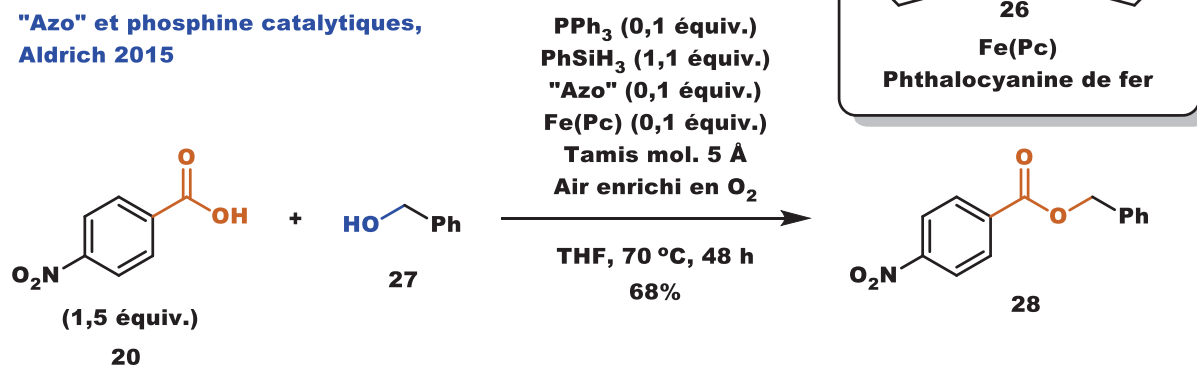
DEAD catalytique, Toy 2006



"Azo" catalytique, Taniguchi 2013



"Azo" et phosphine catalytiques, Aldrich 2015

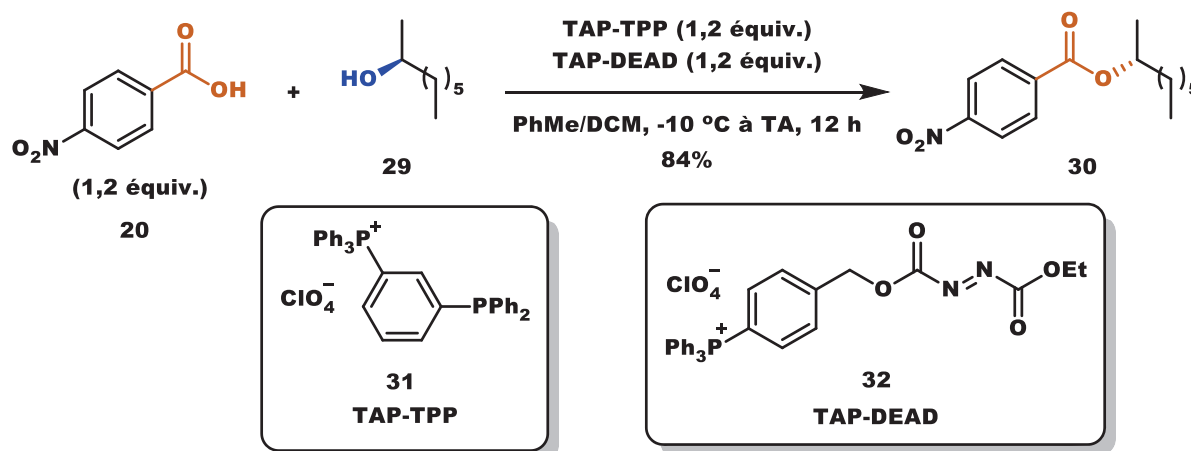


Ces innovations apportent également une solution à un deuxième problème duquel tout chimiste ayant utilisé la réaction de Mitsunobu est bien conscient, soit la difficulté de séparer les sous-produits (l'oxyde de phosphine et l'hydrazine) du produit désiré. Après une réaction de Mitsunobu classique, le mélange réactionnel est habituellement purifié par chromatographie éclair sur colonne. Si le produit désiré est assez apolaire, il peut être récupéré sans trop de

difficulté. Par contre, dans un système d'élution classique acétate d'éthyle-hexanes, dès que le solvant polaire atteint 15%, l'hydrazine commence à sortir de manière très lente. Pareillement, lorsque l'acétate d'éthyle atteint 20%, l'oxyde de phosphine fait de même. Ces pourcentages sont différents pour d'autres systèmes de solvants, mais en général, la séparation sera difficile sur une colonne non spécialisée si le produit désiré est modérément polaire.

Le groupe Charette lui-même a participé aux efforts vers la résolution de cet inconvénient avec sa propre version des deux réactifs supportés sur des sels de tétraarylphosphonium (TAP).⁶ Après complétion de la réaction, les sels de phosphonium initialement solubles peuvent être précipités quantitativement en ajoutant un excès d'éther diéthylique. Pour les alcools présentés, les rendements sont comparables au système classique, et l'inversion du centre chiral est complète (**Schéma 7**). En outre, les deux réactifs supportés peuvent être régénérés si désiré.

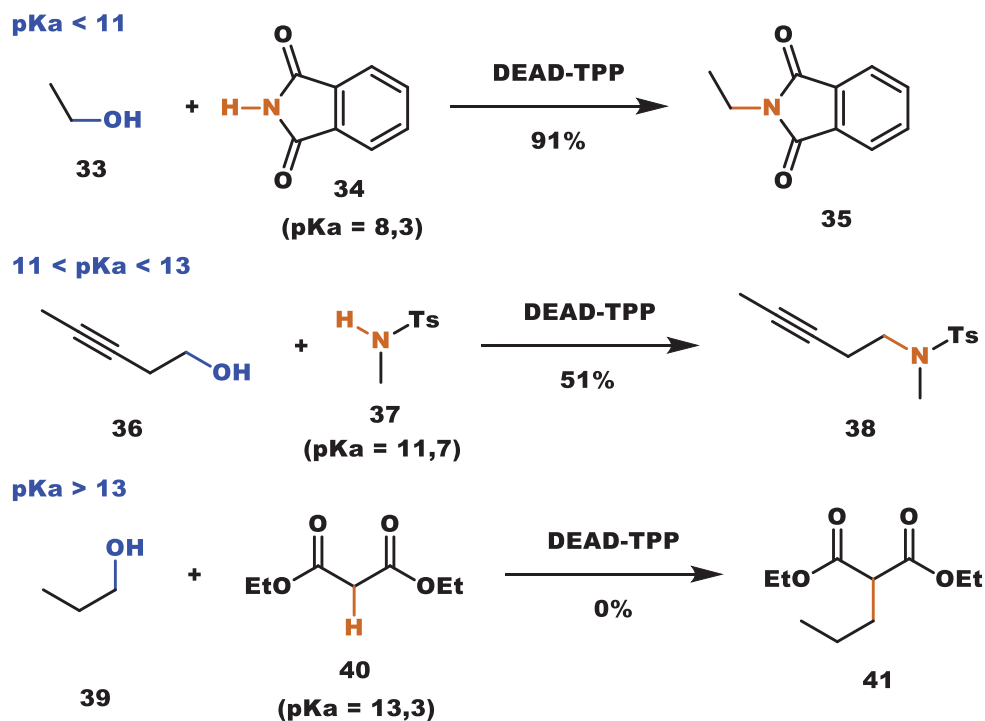
Schéma 7. Réactifs supportés sur sels de TAP par le groupe Charette



Malgré ces avancées, il n'en reste pas moins que les réactifs modifiés sont significativement plus difficiles et onéreux à produire tout en étant également consommés en quantité stœchiométrique. Il existe des manières de régénérer certains d'entre eux, mais la plupart ne sont pas triviales et impliquent des manipulations additionnelles. De plus, la majorité des réactifs facilement séparables ont une influence négative sur le rendement ou l'étendue de la réaction et la viabilité de leur utilisation doit être étudiée au cas par cas.

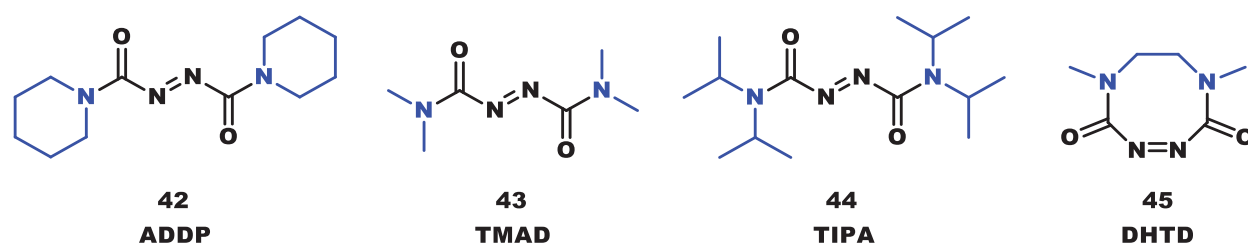
La troisième et dernière limitation de la réaction de Mitsunobu qui sera discutée a trait à son étendue réactionnelle. Bien que la gamme d'alcools utilisables soit très large, la nature du partenaire nucléophile est plus restreinte. Ceci est dû à la deuxième étape du mécanisme classique, durant laquelle la bétaine doit absolument être protonnée afin que le centre phosphore soit assez électrophile pour être attaqué par l'alcool.⁷ Le pK_b du zwitterion DEAD-TPP est estimé à 12, ce qui exclue la grande majorité des alcools ($pK_a \approx 16$) comme source de proton. La réaction ayant lieu dans un solvant aprotique, le proton doit donc provenir du nucléophile lui-même. Ceci fixe une limite supérieure au pK_a du partenaire, et de fait la nature de celui-ci. Ainsi, un acide carboxylique ($pK_a \approx 5$) est un excellent nucléophile pour la réaction, alors que l'équivalent azoté, l'amide ($pK_a \approx 15$) ne mène à aucune trace de produit. En fait, il est aujourd'hui accepté que pour le système DEAD-TPP, un nucléophile ayant un pK_a inférieur à 11 permettra à la réaction de procéder avec de bons rendements, alors qu'un pK_a supérieur à 13 ne mènera à aucun produit (**Schéma 8**). Les valeurs de pK_a entre 11 et 13 permettent habituellement d'obtenir un faible rendement, souvent suite à un temps de réaction plus long que coutume.⁸

Schéma 8. Dépendance en pK_a du nucléophile avec le système DEAD-TPP



Afin de palier à cette limitation de pKa, plusieurs réactifs alternatifs ont été développés. Le groupe de recherche le plus actif dans ce domaine fut sans contredit celui de Tsunoda, et certains des réactifs qu'il a popularisés sont encore commerciaux à ce jour. La première itération comportait simplement une substitution des groupements éthoxy du DEAD par des groupements *N*-pipéridyle.^{8a} Cette modification enrichit les carbonyles du composé azo et par le fait même, diminue la délocalisation de la charge négative sur l'azote. Au lieu d'être engagé dans un système de type carbamate, chacun des azotes de l'azo fait désormais partie d'un groupement urée. Le nouveau réactif, nommé 1,1'-(azodicarbonyl)dipipéridine (ADDP), ne bénéficie pleinement de son avantage que lorsqu'il est accompagné d'une phosphine plus nucléophile que TPP. Non seulement la basicité de l'anion de la bétaine est amplifiée, mais la formation de la bétaine elle-même, pour être quantitative, requiert cette phosphine plus nucléophile. C'est ainsi que la tributylphosphine (TBP) fut identifiée comme partenaire idéal (**Figure 2**). Ce premier couple ADDP-TBP a permis la condensation de TsNHMe (pKa = 11,7) sur des alcools primaires avec d'excellents rendements, variant de 86 à 99%.^{8b} Cependant, une diminution de rendement a été observée pour les alcools secondaires en comparaison à DEAD-TPP, dont les rendements n'étaient déjà pas satisfaisants pour cette transformation. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par la demande stérique élevée de la réaction, surtout au niveau de l'alcool. Il semble que les groupements pipéridyles soient assez encombrants pour gêner l'activation des alcools secondaires par la bétaine protonnée.

Figure 2. Structure des principaux dérivés azo développés par le groupe de Tsunoda

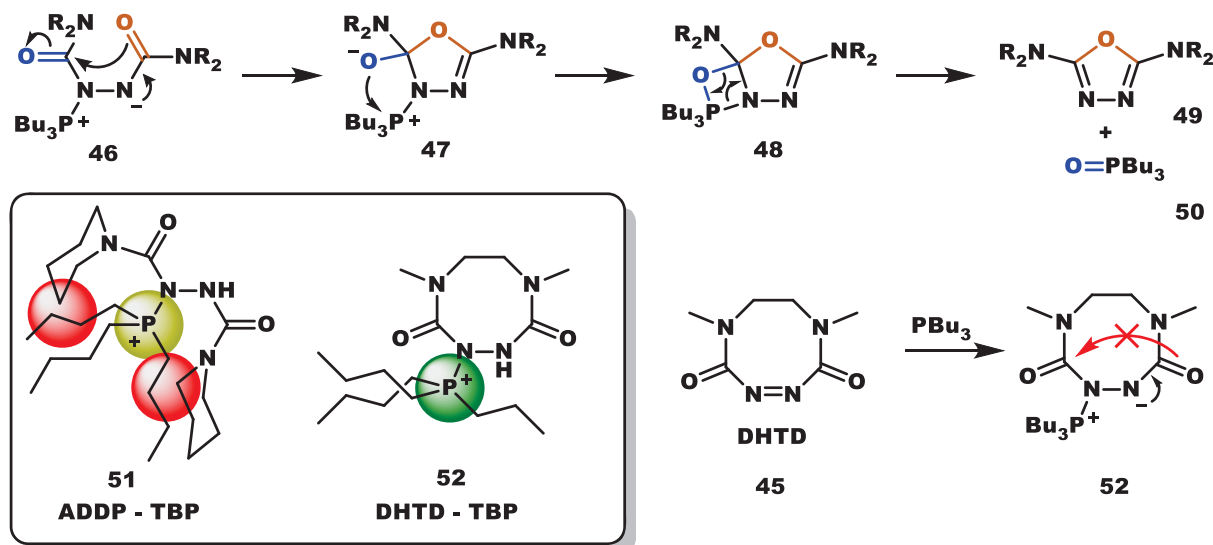


Une deuxième génération de composés azo inclue notamment *N,N,N',N'*-tétraméthylazodicarboxamide (TMAD). La publication initiale comportait des alcools primaires et secondaires couplés à deux nucléophiles, TsNHMe (pKa = 11,7) et *N*-benzyltrifluoroacétamide (F₃CC(O)NHBn, pKa = 13,6).⁹ Il a été démontré que TMAD-TBP était

dans tous les cas supérieur ou équivalent à ADDP-TBP, bien que les rendements de ces deux dérivés carboxamidés soient toujours plus faibles que DEAD-TPP pour les alcools secondaires avec TsNHMe. De plus, des rendements supérieurs à 75% pour les trois alcools primaires condensés sur le nucléophile de pK_a 13,6 repoussaient définitivement les limites de pK_a admises avec DEAD-TPP, pénétrant désormais la zone d'« aucun rendement ». Une version isopropylée, TIPA, a aussi été testée, mais s'est avérée comparable à ADDP, venant supporter l'hypothèse de la congestion stérique nuisible.

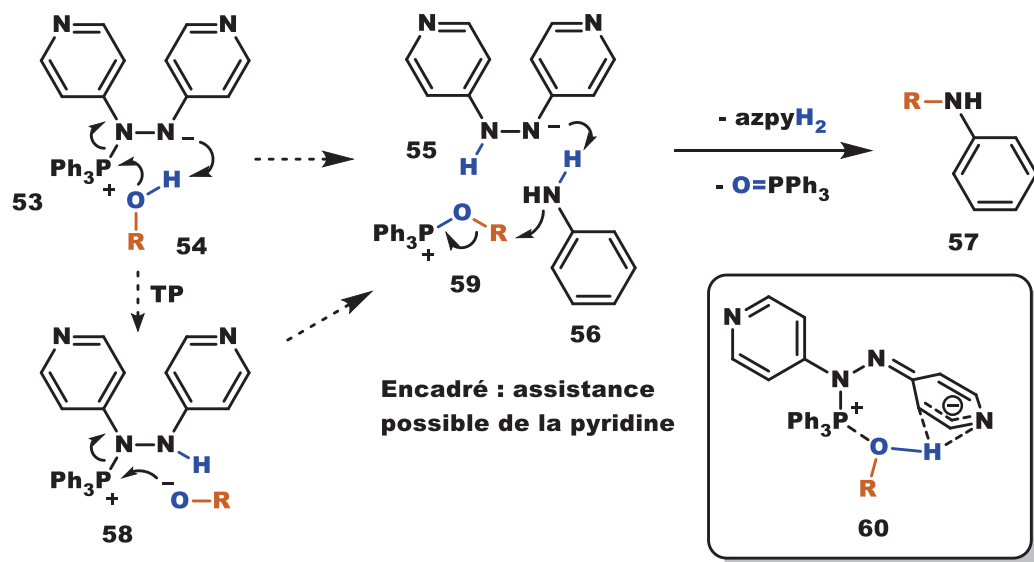
En 1995, deux ans après l'avènement de TMAD, une troisième génération de composé azo est présentée. Cette fois, il s'agit d'un composé cyclique, le premier en son genre, nommé 4,7-diméthyl-3,5,7-hexahydro-1,2,4,7-tétrazocin-3,8-dione (DHTD).¹⁰ Deux raisons expliquent le concept d'azo cyclique : Premièrement, les substituants carboxamides sont éloignés du site d'attaque de la phosphine, aidant à diminuer la congestion stérique autour du phosphore, laquelle serait responsable du plus faible rendement avec les alcools secondaires. De plus, la rigidité du cycle empêche une réaction secondaire nouvellement observée avec ADDP et TMAD de se produire. En effet, la décomposition intramoléculaire de la bétaine sous forme d'oxadiazole est en compétition avec l'activation des alcools, et lorsque ceux-ci sont trop encombrés, la réaction parasite devient majoritaire (**Schéma 9**). Les résultats sont concluants. Le rendement des couplages de nucléophiles ayant un pK_a élevé avec des alcools secondaires est grandement amélioré par rapport à TMAD (qui lui-même était une amélioration du dicarboxamide original, ADDP). L'exemple le plus éloquent vient encore une fois de la réaction avec TsNHMe, où, pour un alcool secondaire non-activé, le rendement passe de 40% (TMAD) à 85%.¹¹ Comme toujours, la phosphine accompagnatrice est TBP. Ce composé azo sera le dernier de la série mis de l'avant par Tsunoda. Bien que le plus versatile d'entre eux, il est aussi plus dispendieux et difficile à trouver commercialement que ses analogues, ADDP et TMAD.

Schéma 9. Justification de la supériorité de DHTD pour les alcools encombrés



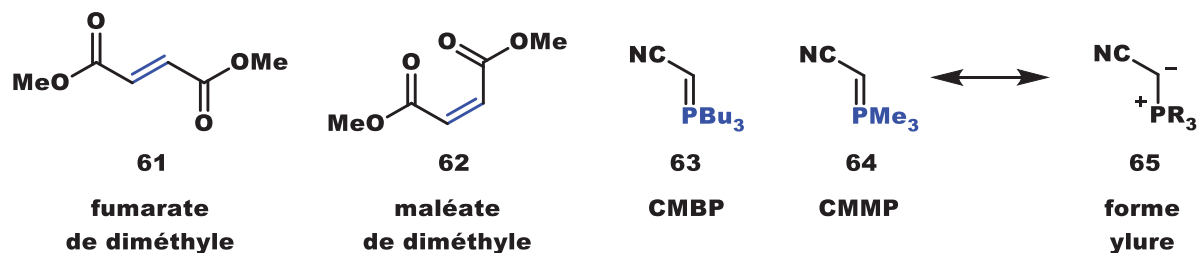
Si le groupe de Tsunoda est sans contredit celui qui a le plus contribué au développement de réactifs azo alternatifs, quelques autres équipes de recherche ont également participé à l'effort. Une seule apporte une réelle amélioration au niveau de la plage de nucléophiles viables. En 2010, le groupe d'Iranpoor a présenté l'alkylation d'anilines par des alcools benzyliques à l'aide du 4,4'-azopyridine (azpy), un réactif de leur conception.¹² Étant donné le pK_a de l'aniline (~ 25), ceci consiste en un nouveau record pour des réactifs azo. Par contre, il est proposé dans le papier que l'alcool ($pK_a \sim 16$) est la source de proton pour la bétaine. Il sera déprotonné soit de concert avec l'activation de son oxygène, soit séquentiellement, avant cette activation (**Schéma 10**). Dans ce cas, l'attaque de l'aniline est intermoléculaire, n'étant pas à proximité de l'alcool activé en tant que contre-ion.

Schéma 10. Hypothèses mécanistiques concernant l'alkylation d'anilines avec azpy



Malgré ces améliorations au niveau de la plage de pK_a permise, les nouveaux réactifs azo présentés plus haut seront presque toujours limités aux environs de 13,5. La transformation d'un substituant ester en amide améliore la basicité de la bétaine, mais a ses limites. Pour avoir accès à des nucléophiles encore moins acides, le squelette même de l'oxydant devra être altéré. Encore une fois, c'est le groupe de Tsunoda qui innovera dans ce domaine. En 1994, au même moment où TMAD était en développement, le groupe étudiait le potentiel des dérivés d'acides fumariques et maléiques comme partenaire oxydant aux phosphines.¹³ La condensation de TsNHMe sur quelques alcools activés devenait possible lorsque la combinaison était chauffée à 100 °C, mais les rendements étaient modestes et peu reproductibles. Cependant, il a été noté que le lien P-C pouvait être brisé selon un mécanisme assumé identique à celui impliquant DEAD. Cela mena à une simplification du système, où la paire anion-cation serait rapprochée d'un atome, formant ainsi un ylure de phosphore similaire à ceux employés dans une réaction de Wittig. Après optimisation, les ylures stabilisés par des groupements électroattracteurs ont été identifiés comme les plus efficaces, en particulier lorsque ce groupement était un nitrile. De plus, la réaction était grandement accélérée lorsque TBP était utilisée au lieu de TPP, comme avec les nouveaux réactifs azo. Ceci a conduit à un premier réactif disponible commercialement, le cyanométhylènetributylphosphorane (CMBP) (**Figure 3**).

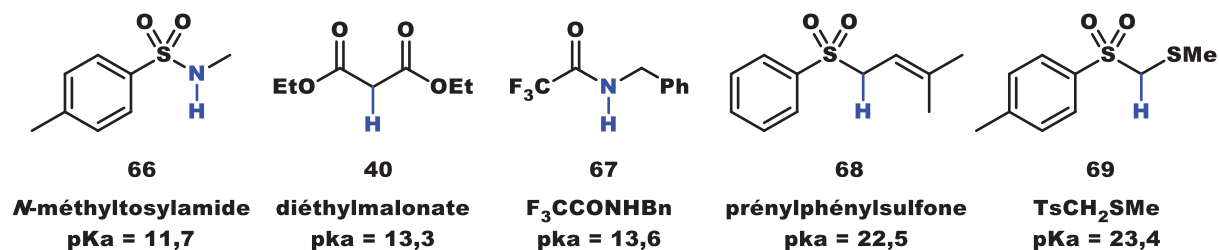
Figure 3. Structures et similarités des dérivés d'acide fumarique / maléique et des phosphoranes



À température ambiante, le phosphorane s'est avéré comparable à DEAD-TPP pour les nucléophiles classiques (acide benzoïque), mais inférieur à TMAD-TBP. Avec TsNHMe, encore une fois, CMBP se situait entre les deux composés azo en termes de réactivité.¹⁴ Cependant, lorsque la réaction est chauffée à 100 °C, CMBP donne des rendements d'excellents à quantitatifs avec ces deux nucléophiles, et ce même avec des alcools secondaires (peu encombrés).

À noter qu'au moment de la sortie de la publication initiale illustrant les avantages de CMBP, DHTD n'était pas encore paru. Lorsque comparés, DHTD est encore légèrement supérieur pour la transformation d'alcools secondaires plus encombrés. Cependant, CMBP permet l'utilisation de nucléophiles moins acides. Lorsque chauffée à 150 °C, la réaction de (méthylthiométhyl)tolylsulfone, TsCH₂SMe, et d'un alcool secondaire procède avec un rendement de 88% (38% à 100 °C, ou 85% à 100 °C avec un alcool primaire).¹⁰ Ce fragment carboné possède un pK_a de 23,4, ce qui repousse drastiquement le « record » de 13,6 établi précédemment avec TMAD-TBP (**Schéma 11**). En effet, le pK_a de l'acétonitrile est d'environ 25, et la forme ylure de CMBP est analogue à un acétonitrile comportant un substituant phosphonium (qui devrait toutefois abaisser le pK_a de quelques unités). Il n'est donc pas trop surprenant de voir ce bond au niveau de l'acidité des nucléophiles tolérés.

Schéma 11. Structure et pK_a des principaux nucléophiles étudiés par le groupe Tsunoda



Deux ans après l'avènement de CMBP, une version modifiée a été rapportée. Le groupe de Tsunoda s'est basé sur une publication récente de Falk, employant la triméthylphosphine (TMP) en conjugaison avec ADDP afin d'augmenter les rendements de la réaction de Mitsunobu avec des nucléophiles et alcools encombrés.¹⁵ Combinant la phosphine plus compacte avec le squelette acétonitrile de CMBP, le réactif cyanométhylènetriméthylphosphorane (CMMP) a été développé.¹⁶ Encore plus puissant, CMMP permet, à température ambiante, d'accéder à un rendement quantitatif lors de l'alkylation de TsNHMe avec un alcool secondaire peu encombré, ce que CMBP, même à 100 °C, n'arrivait pas à accomplir (89%).¹⁷

Malgré l'attrait incontesté des réactifs de type phosphorane et leur disponibilité commerciale, certains inconvénients viennent tempérer leur utilisation. L'accroissement significatif de la réactivité avec les alcools, surtout pour CMMP, se traduit en une sensibilité importante à l'humidité. En fait, les auteurs mentionnent que pour les deux réactifs, toutes les procédures liées à leur purification devraient être réalisées sous atmosphère d'argon sec, incluant les analyses RMN, IR et MS.¹⁸ Une fois synthétisé, CMMP doit être entreposé dans des flacons à utilisation unique, et ne devrait pas être pesé à nouveau, même dans un sac à gant rempli d'argon. Par contre, ces flacons peuvent être conservés à 10 °C pour plusieurs mois. Les réactifs sont aussi stables en solution à 10 °C dans des ampoules scellées à paroi foncée, et c'est sous cette forme qu'ils sont vendus (habituellement dans le THF).

Afin de bien cerner l'étendue et la force relative des réactifs développés dans le groupe Tsunoda, deux tableaux récapitulatifs sont présentés, chacun illustrant les rendements obtenus pour la réaction entre un nucléophile de pK_a élevé et divers alcools (**Tableaux 1, 2**).¹³ En général, la réactivité des systèmes présentés suit l'ordre : DEAD-TPP < TIPA-TBP < ADDP-

TBP < TMAD-TBP \approx CMBP < DHTD-TBP < CMBP 100 °C < CMMP < CMMP 100 °C. Les réactifs azo permettent d'alkyler des nucléophiles ayant un pK_a maximal d'environ 13,5, alors que les phosphoranes ont réussi à atteindre des pK_a d'environ 23,5.

Tableau 1. Rendements (%) de TsNHMe avec différents alcools et réactifs de Mitsunobu¹³

R-OH	DEAD	TIPA	ADDP	TMAD	DHTD	CMBP		CMMP	
	TA	TA	TA	TA	TA	TA	100 °C	TA	80 °C
<i>n</i> -butanol	65	70	90	100	100	99	100	–	–
phénylméthanol	66	98	86	99	97	81	100	–	–
(<i>E</i>)-but-2-énol	51	100	99	96	97	83	100	–	–
octan-2-ol	53	6	34	40	85	60	89	98	95

- : réaction non tentée **rouge** : < 60% **orange** : 60-79% **bleu** : 80-89% **vert** : > 90%

Tableau 2. Rendements (%) de TsCH₂SMe avec différents alcools et réactifs de Mitsunobu¹³

R-OH	TMAD	DHTD	CMBP			CMMP	
	TA	TA	TA	100 °C	120 °C	150 °C	100 °C
<i>n</i> -butanol	—	0	2	85	94	—	—
phénylméthanol	0	2	6	40*	41*	—	—
(<i>E</i>)-but-2-énol	—	< 1	12	50	68	—	—
2-phényléthanol	2	< 1	2	56*	73*	—	—
octan-2-ol	—	0	0	44	71	88	88

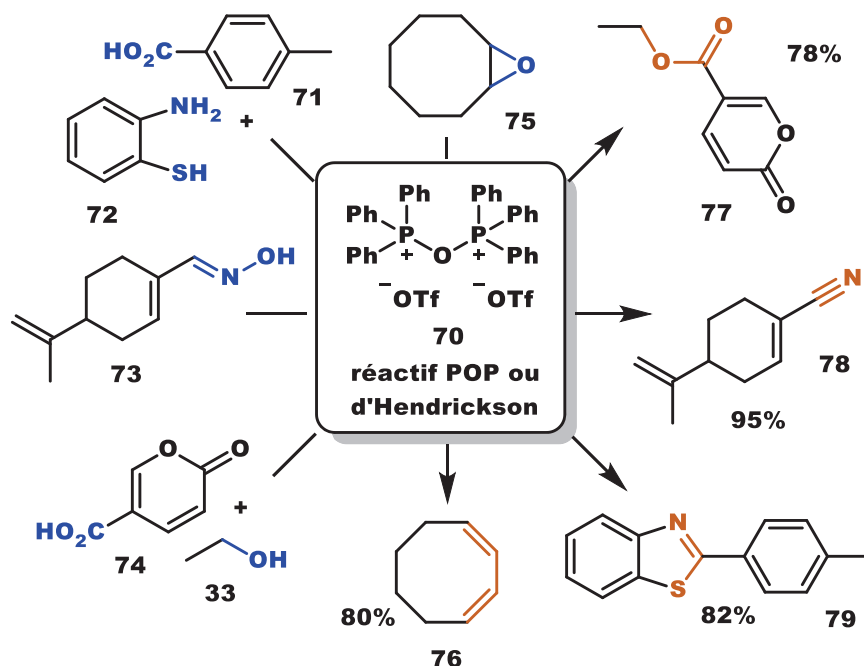
- : réaction non tentée **rouge** : < 60% **orange** : 60-79% **bleu** : 80-89% **vert** : > 90%

* : dimérisation de l'alcool en éther importante

En somme, les réactifs de type phosphorane sont des agents déshydratants plus puissants que les réactifs azo dans le contexte de la réaction de Mitsunobu. Même s'ils sont commerciaux, leur prix peut être prohibitif et leur utilisation requiert une certaine compétence au niveau des manipulations afin de conserver un environnement très anhydre. Enfin, il est souvent nécessaire, pour atteindre leur plein potentiel, de chauffer la réaction à 100 °C ou plus. Ceci va bien sûr à l'encontre de deux des avantages clés de la transformation, la douceur des conditions et la facilité d'exécution.

Parmi les autres réactifs d'intérêt, seulement deux ont été retenus pour leur augmentation de l'étendue de la réaction de Mitsunobu. Le premier est le réactif d'Hendrickson. Publié pour la première fois en 1975, il consiste en un diphosphonium $(\text{Ph}_3\text{P}^+)_2\text{O}$ et ses contre-ions triflates (^-OTf).¹⁹ Comme sa structure le suggère, le sel est un donneur de triphénylphosphonium oxophile extrêmement puissant, et mène à des alcools activés de structure analogue à ceux dérivés des réactifs classiques de Mitsunobu. Le réactif est souvent préparé *in situ* et est très sensible à l'humidité, mais peut être conservé en solution sous azote pendant des mois. À partir d'alcools primaires et d'acides carboxyliques, le réactif d'Hendrickson génère les esters correspondants en rendements comparables, voire plus élevés que DEAD-TPP.²⁰ De plus, son électrophilie supérieure à la bétaine MBH lui permet d'activer aisément une panoplie de composés oxygénés. Par exemple, des amides peuvent être formés à partir d'amines et d'acides carboxyliques activés,²⁰ des nitriles à partir d'oximes,²¹ et même des diènes à partir d'époxides.²² En fait, ce réactif a été utilisé en abondance au cours des derniers 40 ans et il existe un nombre considérable d'autres applications de déshydratation, en contexte de méthodologie et de synthèse totale (Schéma 12).²³

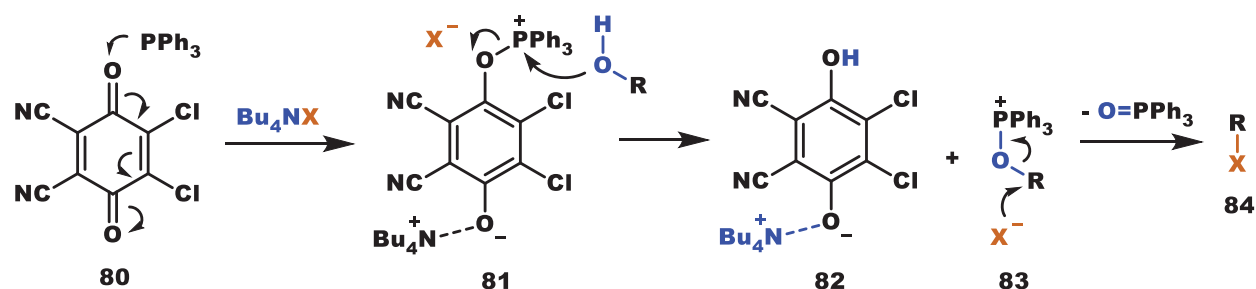
Schéma 12. Exemples de déshydratations illustrant la réactivité du réactif d'Hendrickson



En revenant à la réaction d'estérification, le réactif d'Hendrickson se comporte différemment de la bétaine MBH lorsque l'alcool est secondaire. En effet, un ralentissement de la substitution permet à une réaction secondaire d'élimination de devenir majoritaire, phénomène normalement observé sous DEAD-TPP que pour les alcools secondaires très encombrés ou conjugués. Le réactif d'Hendrickson n'est donc pas idéal pour l'inversion d'alcools chiraux, en particulier lorsqu'ils sont encombrés. À noter qu'il est possible d'estérifier ces alcools secondaires et même tertiaires (avec rétention) en utilisant un large excès d'acide, puisque dans ce cas l'acide sera activé, comme avec plusieurs autres réactifs de couplage.²⁴

L'autre système sans phosphorane ou oxydant azo a été développé dans le groupe Iranpoor (tout comme azpy, présenté précédemment). Il implique encore une phosphine (TPP) comme accepteur d'oxygène et 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) en tant qu'oxydant. Bien que ne permettant pas d'augmenter le pK_a du nucléophile comme il est habituellement recherché, l'utilisation de DDQ permet l'accès à une bétaine plus électrophile que celles dérivées des réactifs azo. En conséquence, la charge négative n'a pas besoin d'être formellement protonnée préalablement à l'attaque de l'alcool sur le centre phosphore, et peut simplement être tempérée par un contre-ion même relativement dissocié (**Schéma 13**).

Schéma 13. Mécanisme de déshydratation avec le couple DDQ-TPP.



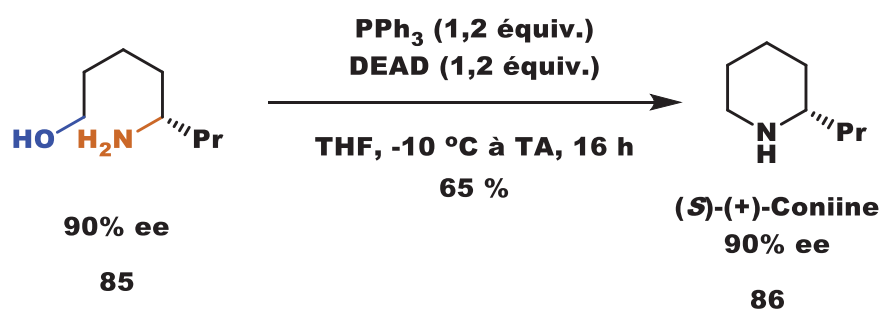
En effet, divers sels de tétrabutylammonium conduisent aux produits correspondants, et ce rapidement et en bons rendements. Des exemples avec l'azoture de tétrabutylammonium,²⁵ le cyanure de tétrabutylammonium,²⁶ et des halogénures de ce même cation²⁷ ont été démontrés vers le début des années 2000. La réaction est non seulement possible avec des alcools primaires et secondaires, mais aussi avec quelques alcools tertiaires, des thiols, des éthers de triméthylsilyle et dans certains cas, avec des sélénols. Cela démontre tout le pouvoir activant du

système DDQ-TPP, qui a aussi l'avantage de diminuer la congestion stérique autour de l'alcool activé, permettant la dérivatisation d'alcools secondaires (avec inversion complète de configuration) et tertiaires (aucun alcool chiral rapporté, nécessite reflux).

1.4 Applications à la synthèse d'amines et azotes non-nucléophiles

Afin de substituer une amine à un alcool par la réaction de Mitsunobu, plusieurs précurseurs masqués ont été développés, et cette technique est encore essentielle dans la grande majorité des cas de nos jours. Ces précurseurs ont presque toujours la particularité d'avoir un lien N-H suffisamment acide pour permettre à la réaction de procéder normalement. Par contre, il est possible de coupler directement une amine à un alcool si ces derniers sont liés intramoléculairement. Ceci mènera à une amine cyclique, la réaction étant rendue possible grâce à la proximité spatiale des deux groupements fonctionnels. Une application concrète de cette réactivité est mise de l'avant par le groupe de Knochel lors de la synthèse de la (*S*)-(+)-coniine.²⁸ L'étape finale consiste en une réaction de Mitsunobu intramoléculaire entre une amine primaire et un alcool primaire afin de former le squelette pipéridine de la molécule (**Schéma 14**). Une excellente revue par le groupe de Hughes illustre aussi des exemples de formation de cycles à 4, 5 et 7 membres, en plus de couvrir de manière approfondie l'étendue de la réaction en général.²⁹ En ce qui concerne les couplages intermoléculaires, au meilleur de nos connaissances, un seul exemple (fortement biaisé) est rapporté où une amine a été couplée directement à un alcool par une réaction de Mitsunobu.

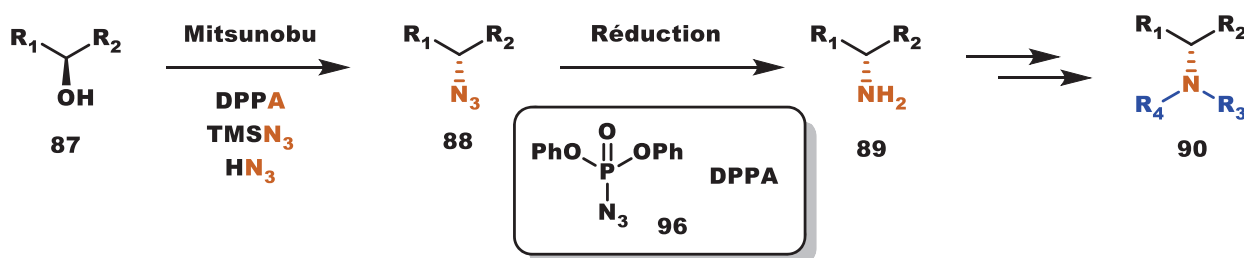
Schéma 14. Dernière étape de la synthèse de la (*S*)-(+)-coniine par Knochel



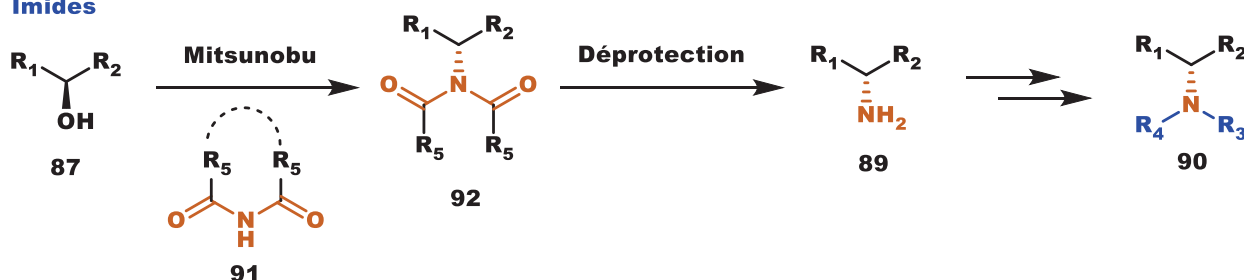
L'approche des amines masquées consiste à employer des dérivés azotés acides pouvant facilement être déprotégés en amines une fois la réaction de Mitsunobu accomplie. Au fil des années, les précurseurs d'amines acides se sont peaufinés et peuvent être regroupés en trois catégories : les imides, les azotures, et plus récemment, les sulfonamides (**Schéma 15**).

Schéma 15. Principales classes de nucléophiles azotés prenant part à la réaction de Mitsunobu

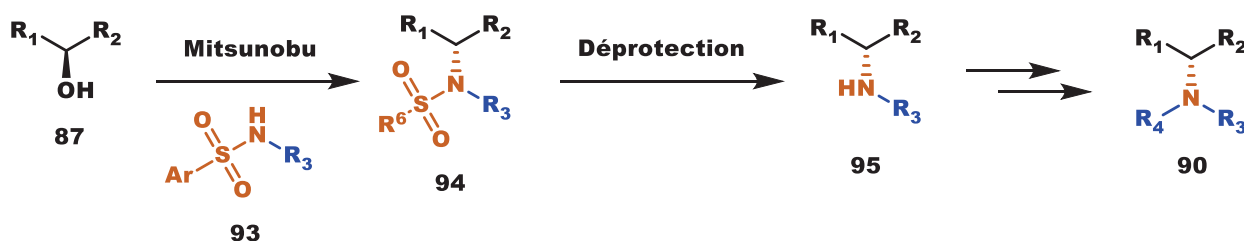
Azotures



Imides



Sulfonamides



Les imides ont été les premiers à être identifiés en tant qu'amines masquées. Parmi les papiers du groupe Mitsunobu suivant la publication initiale se retrouve un rapport décrivant l'utilisation de phthalimides ($pK_a \approx 8,3$) et de succinimides ($pK_a \approx 9,5$) ainsi que leur déprotection à l'amine.³⁰ Les imides alkylés sont obtenus en bon rendements et leur hydrazinolyse est aisément accomplie. Lorsque la réaction est employée sur un alcool secondaire énantioenrichi, le centre chiral est inversé comme attendu.

Les azotures sont également une façon élégante d'introduire une amine. La réaction de Staudinger nécessaire à la déprotection peut être accomplie dans le même pot après complétion du protocole de Mitsunobu en ajoutant simplement davantage d'équivalents de TPP, réactif déjà présent dans le mélange réactionnel. Il est intéressant de noter que même si l'acide hydrazoïque ($pK_a = 4.6$) est le réactif classique, il est maintenant commun d'utiliser l'azoture de triméthylsilyle,³¹ l'azoture de diphénylphosphoryle³² ou l'azoture de zinc.³³ Ces réactifs ont chacun leurs avantages, que ce soit du côté sécurité (explosivité, toxicité), point d'ébullition, coût ou rendement. Bien que les alternatives n'aient pas de proton, il est admis que leur échafaudage électrophile (excluant l'azoture) agit comme un pseudo-proton en venant former un lien plus ou moins fort avec l'azote anionique de la bétaine. Un avantage important des azotures est leur très petite taille et leur forme linéaire. Ceci leur permet de réagir avec des alcools activés trop encombrés pour la plupart des autres nucléophiles, précurseurs d'amines ou non.

La dernière classe d'amines masquées, les sulfonamides, a été introduite beaucoup plus tard. La première mention de leur utilisation, par le groupe de Fukuyama (d'où le nom de réaction de Mitsunobu-Fukuyama), date de 1995.³⁴ Employant habituellement des nitrobenzènesulfonamides ($pK_a \approx 9.5$) ou leur version dinitro ($pK_a \approx 8.0$), cette méthode a l'avantage de permettre l'accès à des amines secondaires après déprotection, contrairement à des amines exclusivement primaires dans le cas des imides ou des azotures. En effet, un seul groupement sulfonamide, en particulier lorsque substitué avec des nitros, est assez électroattracteur pour abaisser le pK_a de l'azote jusqu'à une valeur acceptable de 8-13. L'amine peut donc être pré-fonctionnalisée avec un groupement alkyle recherché dans le produit final. À noter cependant que le sulfonamide primaire mènera à des mélanges de mono et dialkylation, sauf si l'alcool est secondaire et assez stériquement encombré. Le groupement dinitrobenzènesulfonamide a de plus l'avantage d'une déprotection triviale, ne nécessitant qu'un excès d'amine primaire ou d'acide 2-mercaptoacétique.³⁵ Ce dernier permet au sous-produit d'être retiré par simple extraction basique. Cette réaction est désormais une méthodologie de choix lorsqu'il s'agit de coupler une amine secondaire avec substrat hydroxylé sensible.

Au meilleur de nos connaissances, une seule publication, par le groupe de Sammes, rapporte le couplage intermoléculaire direct d'un alcool et d'une amine simple par la réaction de Mitsunobu.³⁶ Au total, seulement quatre entrées emploient avec succès un couple amine-alcool intermoléculaire, avec l'alcool benzylique comme unique substrat (**Tableau 3**). De plus, de ces quatre entrées, trois invoquent l'alkylation de la pipéridine (avec et sans acide), alors que la dernière utilise l'aniline comme nucléophile (avec acide), menant à un rendement très faible. Sans surprise, l'alcool benzylique et la pipéridine sont parmi les substrats les plus fortement biaisés disponibles. Les alcools benzyliques activés sont d'excellents groupes partants, et la pipéridine est une amine secondaire très peu encombrée et cyclique, donc fortement nucléophile. Outre cet exemple, le couplage intermoléculaire entre amines et alcools simples par la réaction de Mitsunobu ne figure pas dans la littérature jusqu'à ce jour.

Tableau 3. Rendements rapportés pour le couplage intermoléculaire entre alcools et amines

Alcool	Amine	Additif	Solvant	Rendement (%)
Alcool benzylique	Pipéridine	-	THF/DMF	56
Alcool benzylique	Pipéridine	-	benzène	55
Alcool benzylique	Pipéridine	HCl	THF/DMF	43
Alcool benzylique	Aniline	HCl	THF/DMF	10
<i>n</i> -Propanol	Aniline	HCl	THF/DMF	0
Méthanol	Benzylamine	HCl	DMF	Mélange

En conclusion à ce chapitre, il va de mise de rappeler que la réaction de Mitsunobu est typiquement mise en œuvre à l'aide d'un système binaire azodicarbonyle-trialkylphosphine. Les principaux avantages de la réaction sont la douceur des conditions, la facilité d'exécution et la versatilité de la méthodologie. Cependant, le manque d'économie d'atomes couplé aux fréquentes difficultés de purification ont mené au développement de réactifs modifiés qui viennent en partie palier à ces désavantages. De plus, l'étendue réactionnelle classique est limitée aux nucléophiles de pK_a inférieur à 13. Encore une fois, divers réactifs innovateurs permettent de partiellement contourner ce problème. Pour l'obtention d'amines alkylées, la méthode traditionnelle passant par des précurseurs masqués acides est encore la plus populaire.

Chapitre 2

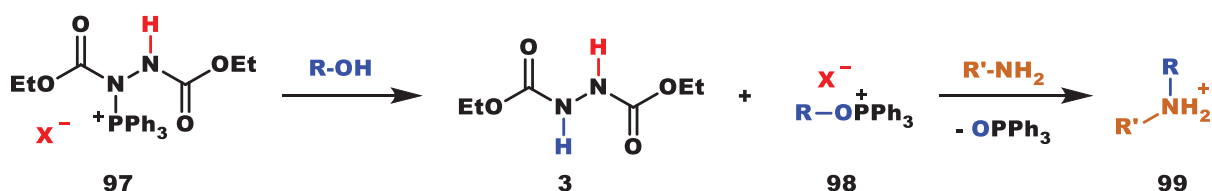
Développement et utilisation du BET-OTf

Ce chapitre se veut une récapitulation des travaux réalisés dans le groupe Charette vers le développement, l'étude et ultimement, l'utilisation avec succès d'un nouveau réactif dans le contexte de la réaction de Mitsunobu. Bien que la majorité des résultats ont été générés par l'auteur, la première partie sera consacrée à une mise en contexte et présentera les travaux d'anciens étudiants du groupe, ceux de William S. Bechara principalement, de même que ceux de Scott Jarvis.

2.1 Développement et utilisation de la version *in situ*

À l'origine, le concept du projet était l'ajout d'un acide externe aux conditions de Mitsunobu traditionnelles afin de promouvoir l'utilisation de nucléophiles non acides. L'idée provient de la nécessité, dans le cas classique, d'avoir un proton acide sur le nucléophile afin de venir protonner la bétaine et ainsi rendre le centre phosphoré assez électrophile pour être attaqué par un l'alcool. Si cette bétaine peut recevoir un proton d'une source alternative, le substrat devant être alkylé ne serait donc plus confiné à un $pK_a < 13$, même avec le système DEAD-TPP (Schéma 16). Cependant, une fois protonnée, la bétaine est un bon électrophile, et le phosphonium peut être attaqué par la base conjuguée, d'autant qu'il s'agit d'une paire d'ions.

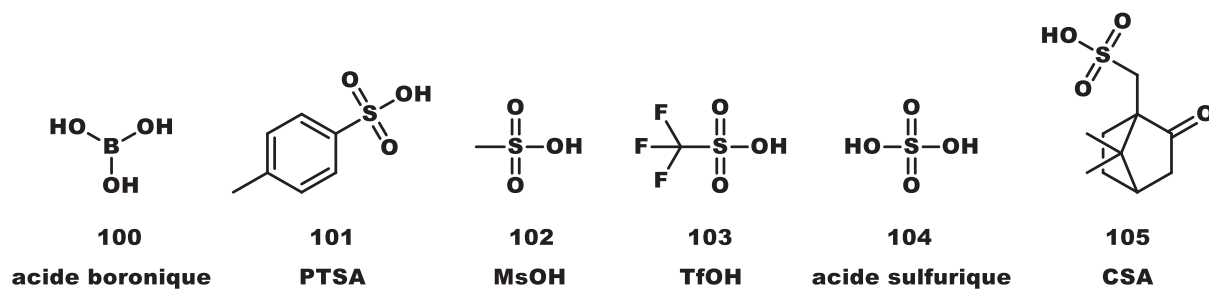
Schéma 16. Hypothèse mécanistique justifiant l'utilisation d'un acide externe



Un criblage de plusieurs acides forts a été réalisé par William Bechara et a permis d'identifier l'acide triflique (TfOH) comme additif optimal. Parmi les autres réactifs testés figuraient entre autres, l'acide mésylique (MsOH), sulfurique, camphorsulfonique (CSA), chlorhydrique (dans le THF), para-toluènesulfonique (PTSA), et boronique (Figure 4). De

ceux-ci, l'acide triflique est celui possédant la base conjuguée la plus dissociée, ce qui peut possiblement expliquer sa supériorité.

Figure 4. Structures développées des acides mis à l'essai

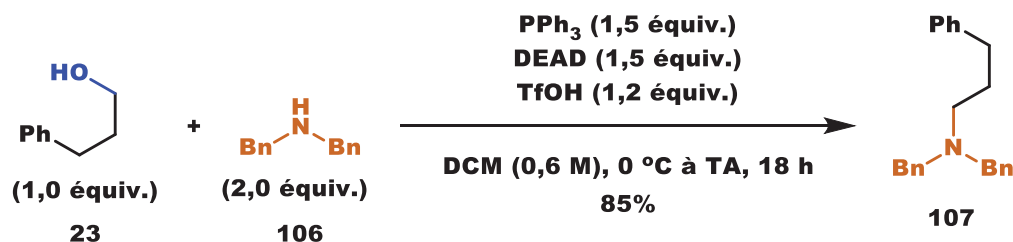


Par la suite, de nombreux autres paramètres de la réaction ont été optimisés, mais ne seront pas ici abordés en détail. Dans la réaction test entre un alcool primaire et une aniline secondaire, le couple classique TPP-DEAD a été retenu. Plusieurs solvants peuvent être utilisés, mais les solvants halogénés, en particulier le DCE, conduisent à de meilleures sélectivités lorsque des alcools secondaires sont employés. La réaction requiert au moins 16 heures pour mener à de bons rendements, mais la quantité de produit continue d'augmenter légèrement jusqu'aux alentours de 48 heures. Il en va de même pour la concentration, qui se doit d'être relativement grande (0,6 M) versus la réaction standard sans acide (0,1 M). Enfin, la stœchiométrie du nucléophile aniline semble cruciale, les rendements chutant drastiquement lorsque moins de deux équivalents sont utilisés. Ces particularités seront discutées plus tard au cours de ce chapitre.

Avec un système optimisé en main (**Schéma 17**), William Bechara a entrepris d'étudier l'étendue de la réaction entre alcools et nucléophiles azotés non-acides (amines et anilines). Les résultats ont été concluants; le système marche bien pour une large gamme de substrats. Les principales limitations sont au niveau de l'alcool, qui ne peut pas être trop encombré stériquement (même le cyclohexanol donne un rendement faible). De plus, à l'opposé de la réaction traditionnelle, les azotes électrodéficients (substitués, par exemple, par un groupement *tert*-butyloxycarbonyl) sont moins productifs que leurs analogues libres. Ceci est dû au fait qu'en présence d'acide externe, ce n'est pas l'anion de cet azote qui est le nucléophile, comme

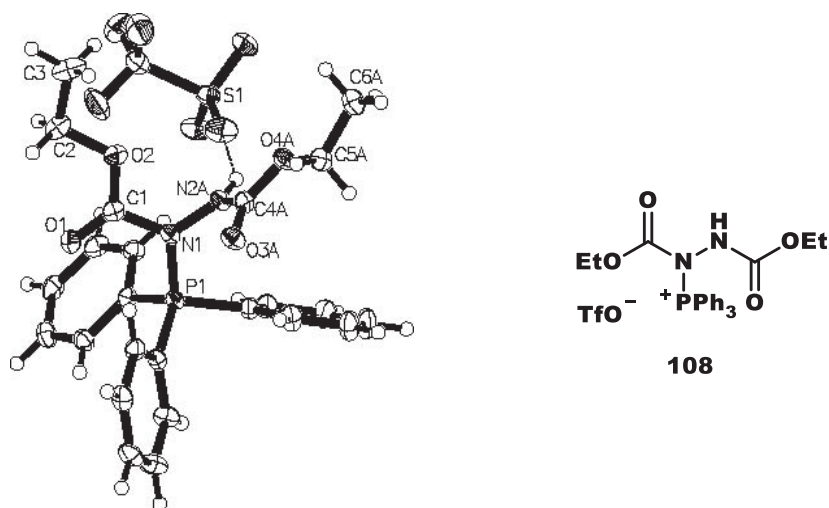
avec les imides ou les sulfonamides, mais bien l'espèce neutre elle-même, beaucoup moins nucléophile.

Schéma 17. Exemple employant les conditions optimisées pour la version *in situ*



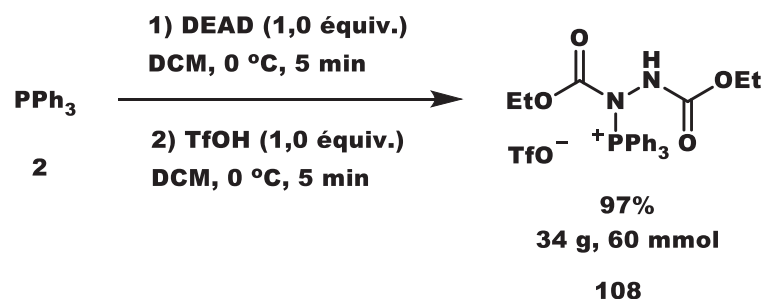
Au cours de ses travaux, William Bechara a fait une observation cruciale. Il a remarqué qu'un précipité blanc se formait parfois après l'ajout de l'acide au couple DEAD-TPP, et ce surtout à concentration plus grande (1 M). Intrigué, il a entrepris d'isoler ce solide, qui s'avéra être la bétaine protonnée sous forme de sel de triflate (**Figure 5**). Le composé, formellement le triflate de (1,2-bis(éthoxycarbonyl)hydrazinyl)triphénylphosphonium, sera désormais référé en tant que « BET-OTf ». Il est assez stable pour être conservé plus d'un an à température ambiante dans un flacon fermé sans atmosphère inerte. Ceci a mené à la première image par rayons X de la bétaine MBH telle quelle, sans échafaudage additionnel destiné à la stabiliser. Il a été observé que le contre-ion triflate est si peu nucléophile qu'il n'est pas attiré par le phosphore électrophile, et est plutôt retrouvé dans l'entourage de son proton, maintenant lié à l'azote.

Figure 5. Structure du solide isolé, le BET-OTf, et image par rayons X



William Bechara a développé une synthèse rapide et efficace du réactif (**Schéma 18**). En ajoutant séquentiellement une quantité équimolaire de DEAD et d'acide triflique à une solution de TPP dans le dichlorométhane à 0 °C, le réactif est formé quantitativement et instantanément. L'ajout de deux volumes d'éther aide à précipiter le sel, qui est ensuite isolé par simple filtration et séché sur la pompe à vide. Cette technique permet de synthétiser des dizaines de grammes en moins d'une heure de travail. Après quelques tests rapides (preuve de concept) avec certaines des amines employées dans l'étude d'étendue mentionnée plus tôt, le réactif isolé s'est avéré aussi performant (et parfois, meilleur) que sa version préparée *in situ*. C'est à ce moment qu'a eu lieu le passage du flambeau de William Bechara à l'auteur de ce mémoire.

Schéma 18. Synthèse du BET-OTf

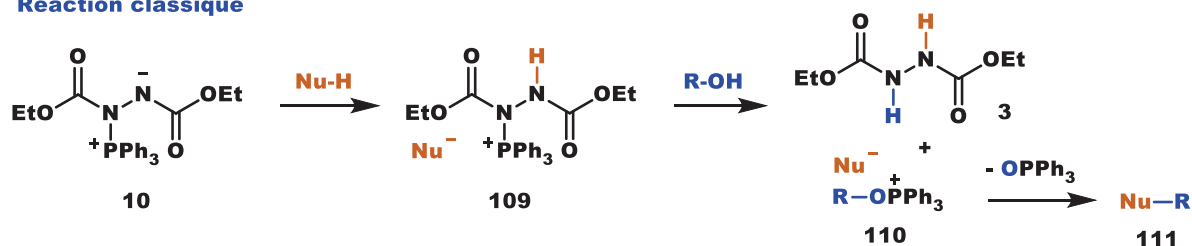


2.2 Couplage d'amines avec le BET-OTf

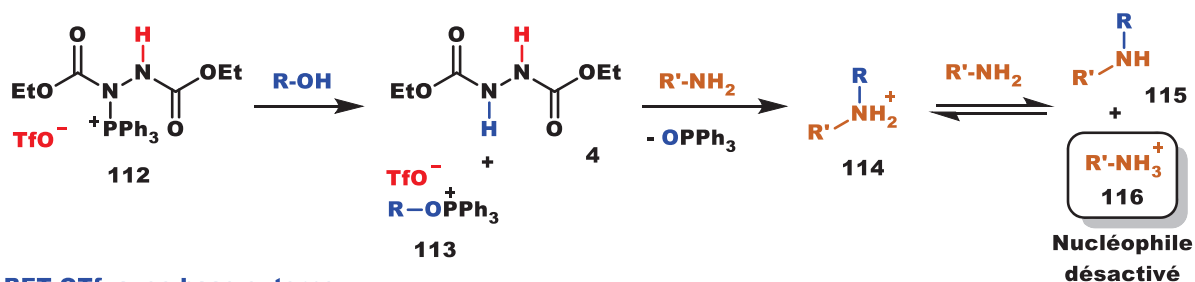
Au moment de redémarrer le projet, quelques obstacles restaient encore à surmonter avant de passer à l'étude de l'étendue de la réaction. Notamment, la nécessité d'utiliser deux équivalents du nucléophile diminuait grandement l'élégance de la méthodologie. Ce premier problème a été étudié rationnellement en se penchant sur le mécanisme (**Schéma 19**). Étant donné l'ajout d'un proton stœchiométrique additionnel aux conditions classiques, l'utilisation d'une base sera requise. En effet, sans celle-ci, le surplus de protons aboutira sur le site basique le plus fort restant : l'amine. Le sel d'ammonium ainsi formé n'est plus nucléophile, et la réaction ne peut pas se faire.

Schéma 19. Hypothèse mécanistique justifiant l'addition d'une base externe

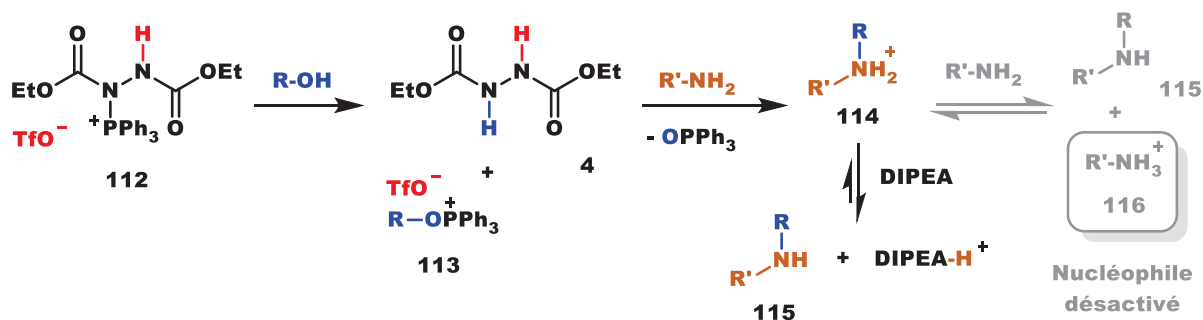
Réaction classique



BET-OTf, sans base externe

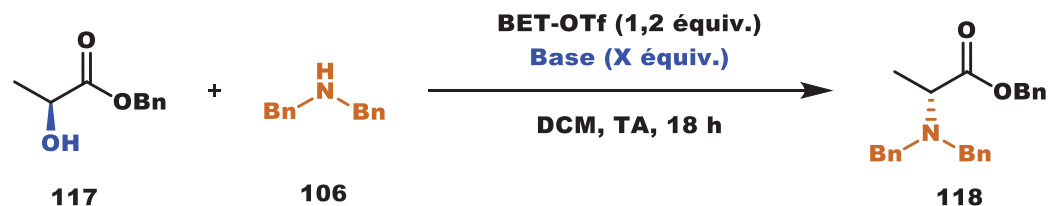


BET-OTf, avec base externe



En pratique, en l'absence de base externe, des rendements d'environ 30% sont observés, ce qui suggère que la réactivité est encore présente, mais grandement diminuée (**Tableau 4, entrée 1**). C'est que le produit de la réaction, lui-même une amine souvent plus nucléophile que le substrat de départ, peut aussi séquestrer ce proton. Théoriquement, la réaction pourrait aller à complétion sans base externe, simplement avec cet équilibre de protonation entre l'amine substrat et l'amine produite. Cependant, après une nuit de réaction, ce n'est pas ce qui est observée. L'ajout de la base externe est donc nécessaire afin d'obtenir de bons rendements dans des temps acceptables.

Tableau 4. Optimisation de la nature et de la stœchiométrie de la base



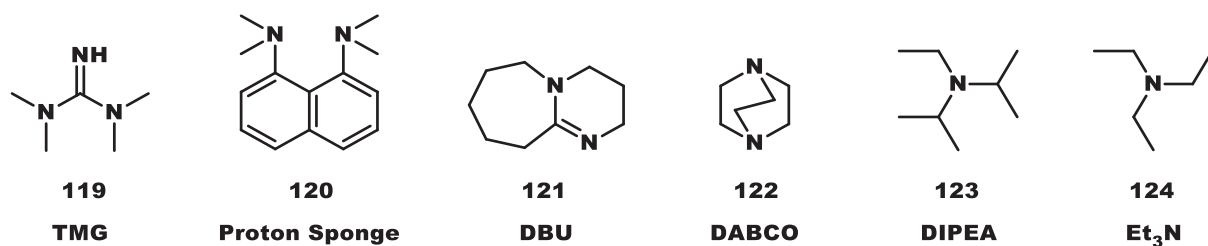
Entrée	Base	Équivalents	Rendement (%)
1	-	-	30
2	_*	-	81
3	DABCO	1	2
4	Proton Sponge	1	79
5	DBU	1	16
6	TMG	1	31
7	Et ₃ N	1	76
8	DIPEA	1	78
9	DIPEA	0.2	42
10	DIPEA	0.5	59
11	DIPEA	1.5	77
12	DIPEA	2.0	75

* 2 équivalents d'amine nucléophile utilisés

Plusieurs bases en différentes stœchiométries ont été essayées (**Tableau 4, entrées 3-12**). Il est important de noter que la force de la base n'a pas besoin d'être grande, puisque la réaction est naturellement conduite vers les produits. Par contre, celle-ci ne doit pas être nucléophile. Les mauvais résultats observés avec 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) et 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) font foi de la puissance alkylante d'un alcool activé en phosphonium. Ces bases agissent probablement comme nucléophiles en compétition avec le substrat aminé. Elles sont d'ailleurs communément utilisées à cet escient dans la réaction de Baylis-Hillman. Il est difficile de rationaliser pourquoi le rendement avec 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG) est similaire à celui sans base. Possiblement que TMG est

également partiellement nucléophile, et que sa vitesse d'alkylation, plus lente que DBU et DABCO, aboutisse fortuitement à un rendement de 31% de produit désiré. L'équivalent pentaméthylé n'a pas été essayé dû à son coût et au succès d'autres bases plus communes. Bien que le Proton Sponge donne des résultats comparables à *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) et triéthylamine (Et_3N), il ne fut pas retenu pour des considération de coût encore une fois. Enfin, en prévision de l'utilisation de petits alcools fortement électrophiles, DIPEA fut préféré à Et_3N dû à sa plus faible nucléophilie. La structure développée des différentes bases utilisées peut être retrouvée à la **Figure 6**. Divers équivalents de DIPEA ont été testés. On peut observer une augmentation graduelle du rendement jusqu'à un équivalent complet, puis un plafond qui persiste jusqu'à deux équivalents, la plus grande quantité testée. L'entrée 8 représente donc les conditions optimales.

Figure 6. Structures des bases utilisées pour l'optimisation



D'autres paramètres ont été ré-optimisés et comparés avec la réaction impliquant le BET-OTf formé *in situ*. Sans surprise, la majorité de ceux-ci demeurèrent inchangés. Cependant, les rendements sont clairement supérieurs à la concentration de 1 M comparément à 0,6 M. De plus, il n'y a aucune différence de rendement entre démarrer à réaction à 0 °C et la laisser réchauffer jusqu'à température ambiante ou la démarrer directement à température ambiante. La formation du BET-OTf est assez exothermique et est conduite à 0 °C. Ceci peut expliquer la nécessité, dans le cas *in situ*, de démarrer la réaction à 0 °C.

Un aspect très important au succès de la réaction est l'attention portée à l'agitation. Étant donné la grande quantité de solide présent dans le ballon, il est impératif d'avoir une agitation constante et peu turbulente. Le solide a tendance à coller aux parois du ballon sous forme de pâte. Il a été observé que lorsqu'une quantité non négligeable de réactif était retrouvée sur les parois du ballon le lendemain matin, le rendement chutait de 5 à 15%, ce qui est significatif.

Afin d'éviter ce problème, la réaction typique, sur une millimole de substrat, est conduite dans un millilitre de solvant, dans un ballon à fond rond de 10 mL de volume. L'agitation est assurée par un barreau magnétique de type ballon de football, et une certaine position (hauteur et rayon) par rapport à la plaque agitatrice est nécessaire.

La nature du solide causant les troubles d'agitation est majoritairement le BET-OTf. Bien que les solvants chlorés soient généralement bons pour solubiliser les sels de phosphonium, la concentration de la réaction (1 M) est trop grande. Lorsque la même manipulation est conduite à 0,6 M, habituellement aucun précipité n'est observé. Une deuxième composante au solide peut être présente ou non lors de l'utilisation d'amines comme nucléophiles. Même si les sels de DIPEA et d'amines secondaires sont solubles, les petites amines primaires protonnées tendent à précipiter. C'est le cas pour la *N*-butylamine, qui s'accumule au point d'immobiliser le barreau magnétique, contrairement à la dibenzylamine, qui reste soluble. Dans le cas des amines qui ont tendance à précipiter au début de la réaction, la solution redevient fluide et même homogène le lendemain au moment du parachèvement, mais le rendement est généralement plus faible de 20-30% que le rendement obtenu avec une amine similaire mais pleinement soluble. Le fait de diminuer la concentration de la réaction peut avoir un effet bénéfique mineur, mais celle-ci demeurera inchangée lors de l'étude de l'étendue pour des considérations d'homogénéité des conditions réactionnelles.

Une fois la réaction optimisée de manière à être reproductible et satisfaisante du point de vue rendements, il était venu le moment d'en étudier la portée. Pour ce faire, plusieurs amines ont été utilisées dans les conditions développées, et les résultats sont résumés dans le **Tableau 5**. Le choix de l'alcool pour cette réaction s'est arrêté sur le lactate de benzyle énantiomériquement pur. L'utilisation d'un alcool secondaire était essentielle pour illustrer la puissance de la méthodologie, et le noyau lactate possède l'avantage de procurer très peu d'encombrement stérique autour du carbone portant l'alcool, ayant un simple méthyle d'un côté et un centre sp^2 planaire de l'autre. De plus, la présence d'un groupement électroattracteur en alpha de l'alcool serait en mesure d'activer celui-ci afin d'en faire un meilleur groupe partant. Le substrat était donc légèrement biaisé, mais restait toutefois assez simple pour être attrayant et pratique.

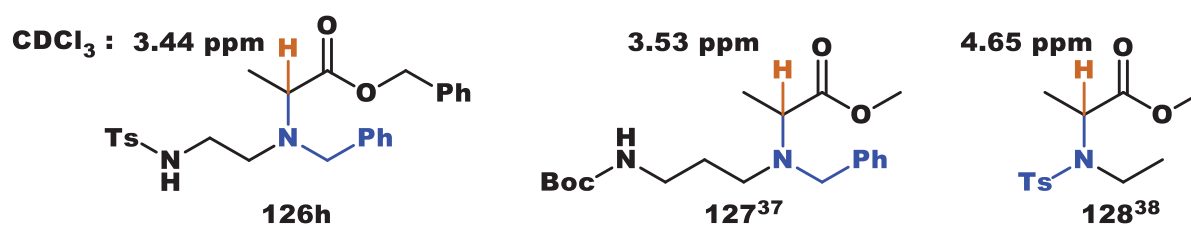
Tableau 5. Produits des amines retenues afin d'illustrer l'étendue de la réaction

<div style="text-align: center;"> <p> BET-OTf (1,2 équiv.) DIPEA (1,0 équiv.) DCM (1 M), TA, 18 h </p> <p> 117 (1,0 équiv.) + 125 (1,0 équiv.) → 126 </p> </div>			
Entrée	Nucléophile (# produit)	Rendement (%)	ee (%) ou rd
1	126a	84	>19 :1
2	126b	76	>19 :1
3	126c	52	>99
4	126d	87	>19 :1
5	126e	94	92
6	126f	78	98
7	126g	0	-
8	126h	73	93

Du point de vue rendements, les résultats oscillent entre satisfaisants et excellents. Comme mentionné précédemment, les petites amines primaires (cyclopropylamine, entrée 3) ont tendance à précipiter en solution et le rendement en souffre. Lorsqu'une amine plus soluble telle que la déhydroabiétylamine (entrée 2) est utilisée, la réaction est plus fluide et le rendement est supérieur. Cependant, la diisopropylamine, bien que complètement soluble, est trop stériquement encombrée et ne mène aucun produit désiré (entrée 7). Les acides aminés protégés marchent aussi bien (entrées 1 et 4), la proline menant même à un des plus hauts rendements dû à sa structure cyclique hautement nucléophile. La pipéridine, seule amine à avoir été couplée avec un alcool par la réaction de Mitsunobu à ce jour (56% de rendement, voir chapitre 1), est évidemment un excellent substrat et mène à un rendement presque quantitatif avec nos conditions (entrée 5). La dibenzylamine est une amine secondaire très simple, et conduit à un bon rendement pour une structure acyclique (entrée 6).

Enfin, la diamine mono-tosylée et mono-benzylée (entrée 8) donne lieu à une réactivité très intéressante. Avec les conditions traditionnelles de la réaction de Mitsunobu, le site alkylé devrait être l'azote le plus acide, soit celui portant le groupement tosyle. De plus, le rendement serait assez faible (~ 50%) dû au pK_a élevé d'une telle espèce (voir section 2.2). Dans le cas présent, c'est plutôt l'amine la plus nucléophile, donc celle qui est benzylée, qui a réagi, puisque le mécanisme modifié ne requiert pas la déprotonation du nucléophile. Le produit attendu a été confirmé en comparant le déplacement chimique par RMN du proton en alpha du carbonyle (représenté en orange) avec des structures connues dans la littérature (**Figure 7**). Cette inversion de sélectivité pourrait permettre des couplages séquentiels et chimiosélectifs par deux réactions de Mitsunobu subséquentes, avec et sans BET-OTf, dans l'ordre désiré.

Figure 7. Assignment de structure BnN-R vs TsN-R par comparaison avec la littérature



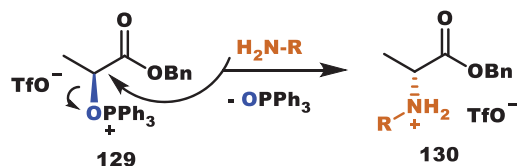
D'autres amines ont aussi été utilisées, mais afin d'alléger la présentation, ne sont pas rapportées dans la figure ci-haut. Celles-ci sont sans particularités intéressantes, et incluent entre autres la benzylamine, *tert*-butylamine, phénétylamine, *n*-propylamine, etc.

Pour ce qui est des excès énantiomériques, les résultats varient d'excellents à acceptables dépendant du substrat. L'inversion peut être confirmée en comparant les pouvoirs rotatoires de certains produits réactionnels avec des valeurs tirées de la littérature. Le produit issu de la réaction entre le lactate de benzyle et la dibenzylamine possède une valeur près de (et surtout du même signe que) celle attendue. Il en va de même pour la réaction avec un substrat halogéné (NaCl) et oxygéné (phénol). Les valeurs exactes sont rapportées dans la partie expérimentale.

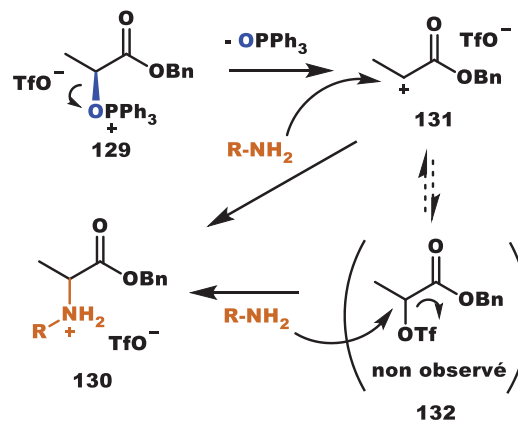
Les amines primaires mènent à une inversion complète, alors qu'il y a une certaine racémisation avec les amines secondaires. Les amines secondaires, bien que plus nucléophiles que les amines primaires, sont également plus encombrées. Conséquemment, la vitesse de substitution nucléophile bimoléculaire peut s'en trouver ralentie, ce qui peut mener à une érosion de la sélectivité via d'autres mécanismes (**Schéma 20**). Une alternative à considérer est un chemin réactionnel compétitif passant par la S_N1 . Ceci est très peu probable compte-tenu du groupement électroattracteur (le carbonyle) déjà présent en alpha du site carbocationique du lactate. Un intermédiaire où le triflate est lié au squelette de la molécule (dans le cas carbocationique) n'est pas impossible non plus, mais cette liaison serait la conséquence et non la cause de la S_N1 causée par le bris du lien C-OPPh₃ (**Schéma 20, b**). Une dernière possibilité impliquerait une assistance anchimérique du carbonyle de l'ester, ce qui formerait un cycle à trois membres, rapidement rouvert par l'attaque d'un nucléophile. Dans ce cas, il y aurait double inversion de chiralité, donc rétention (**Schéma 20, c**).

Schéma 20. Hypothèses mécanistiques justifiant la racémisation partielle

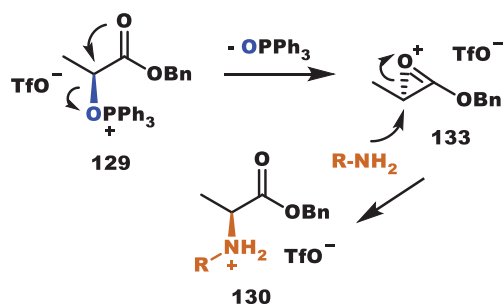
a) S_N2 classique



b) S_N1 défavorisée par carbonyle



c) Double S_N2, assistance anchimérique



L'étape suivante était bien entendu l'étude de la réactivité du système avec d'autres nucléophiles azotés, également non acides. C'est ainsi que plusieurs anilines et hydrazides ont été soumis aux conditions réactionnelles. Les résultats des principaux substrats sont illustrés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Produits des autres substrats azotés retenus

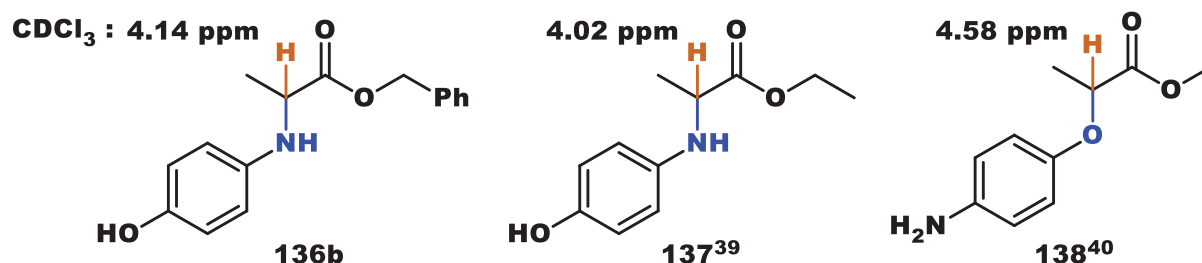
Entrée	Nucléophile (# produit)	Rendement (%)	ee (%)	
1	136a	80	95	
2	136b	81*	>99	
3	136c	80	>99	
4	136d	76	90	

* 2.0 équivalents de nucléophile utilisés

Pour les anilines, les rendements sont assez bons et les réactions sont fluides. Les excès énantiomériques sont aussi excellents, et suivent cette fois la tendance attendue : Les nucléophiles plus faibles ont une plus grande proportion de racémisation, dû à la lenteur de l'attaque sur l'alcool activé et la compétition possible d'une voie réactionnelle alternative. Les anilines sont également plusieurs ordres de grandeur moins nucléophiles que les amines. Fait intéressant, le 4-aminophénol est alkylé à l'azote et non à l'oxygène, comme il le serait dans les conditions de Mitsunobu classiques. Cette inversion de chimiosélectivité est quantitative et découle de la supériorité d'une aniline versus un phénol en termes de nucléophilie. Comme pour un exemple précédent, l'assignation de structure est basée sur la différent de déplacement chimique de produits connus dans la littérature (**Figure 8**). L'hydrazide est un cas ambigu et

surprenamment, l'inversion n'est pas complète. Néanmoins, la réaction a lieu encore une fois à l'azote le plus nucléophile et non le plus acide, bien qu'un benzoyle ne soit pas assez électroattracteur pour permettre à une réaction de Mitsunobu standard d'avoir lieu.

Figure 8. Assignment de structure PhO-R vs PhNH-R par comparaison avec la littérature



En conclusion, le BET-OTf est compétent pour le couplage d'amines, d'anilines et d'hydrazides par la réaction de Mitsunobu modifiée. Les rendements sont synthétiquement utiles pour presque toutes les amines testées, à l'exception des amines très encombrées. La réaction ayant été conduite sur un alcool énantioenrichi, les excès énantiomériques suite à l'inversion du centre chiral varient de satisfaisants à excellents, et dépendent beaucoup de la classe du substrat. Une optimisation sur plusieurs paramètres a permis, entre autres, d'éliminer la nécessité de démarrer la réaction à 0 °C. De plus, l'ajout d'un équivalent de base externe permet l'utilisation d'un seul équivalent de nucléophile azoté au lieu de deux.

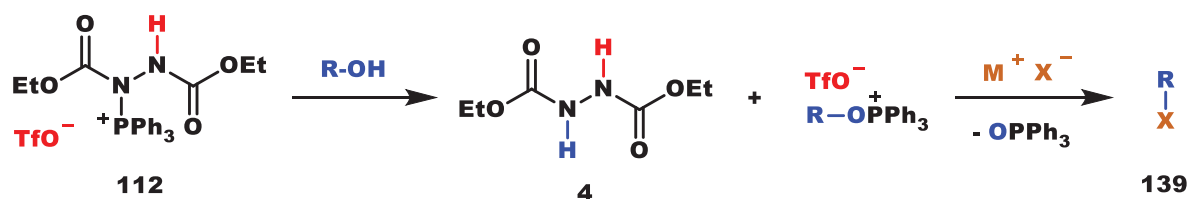
2.3 Couplage de nucléophiles divers avec le BET-OTf

En revenant sur le mécanisme proposé pour le réactif nouvellement développé, il est logique que l'avantage procuré par la pré-protonation de la bétaine devrait être applicable à une large gamme d'autres nucléophiles aprotiques, en particulier divers sels commerciaux (**Schéma 21**). En effet, les seules restrictions par rapport au nucléophiles sont les suivantes :

- Le nucléophile ne doit pas former un lien irréversible avec la triphénylphosphine.
- Le nucléophile ne doit pas être irréversiblement protonné par le BET-OTf.

- Le nucléophile ne doit pas réagir avec les alcools plus rapidement que les alcools sont activés par le BET-OTf.

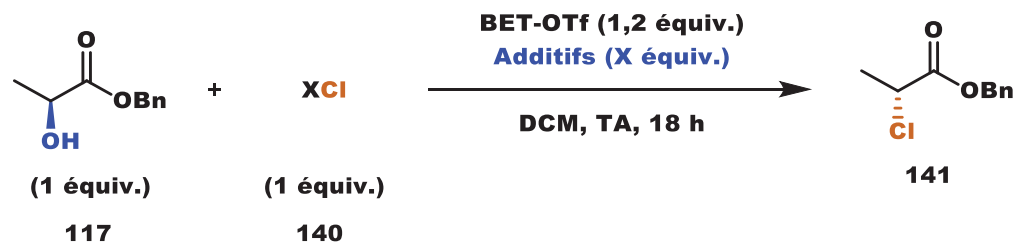
Schéma 21. Expansion de la réaction aux sels



À première vue, les sels d'halogènes semblent remplir toutes ces conditions. Ils peuvent former un lien avec la triphénylphosphine oxydée, mais ce lien est réversible et peut être brisé par une attaque de l'alcool. Ensuite, les halogénures sont des bases très faibles et n'ont aucune chance d'être protonnés et donc désactivés. Aussi, les alcools n'ont aucun problème à coexister en solution avec la plupart de ces sels. Enfin, puisqu'aucun proton additionnel n'est intégré à la réaction par les sels, la base externe nécessaire aux substrats aminés pourrait en théorie être retirée.

La combinaison d'alcool, de chlorure de sodium (NaCl) et de BET-OTf ne donne aucun produit désiré et ce, même après une journée complète d'agitation (**Tableau 7**). Prenant en compte la faible nucléophilie de NaCl, un éther-couronne a été ajouté à la réaction afin de séquestrer le cation sodium et ainsi rendre le chlorure plus réactif. Toutefois, l'alcool de départ a été de nouveau retrouvé inchangé. L'utilisation du chlorure de tétrabutylammonium n'a pas amélioré les résultats, tout comme l'ajout de DIPEA stœchiométrique au mélange avec NaCl sans éther-couronne. La percée a eu lieu lorsqu'une combinaison de NaCl, l'éther-couronne approprié (15-crown-5) et DIPEA a été employée. Avec ces conditions, le rendement est passé de nul à 79%. Appliquant la même logique à TBAC, un rendement de 89% a été obtenu. Il semble donc essentiel d'avoir un chlorure assez nucléophile, que ce soit par le couple sodium-éther-couronne ou encore par le sel de tétrabutylammonium.

Tableau 7. Optimisation des additifs pour les nucléophiles halogènes



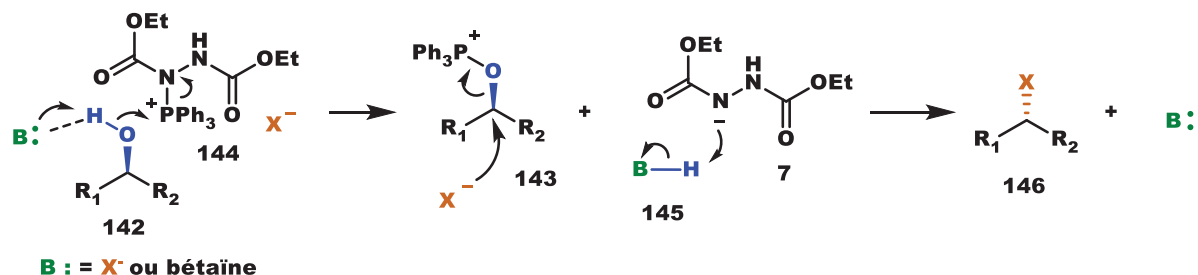
Entrée	Nucléophile	Additifs (équiv.)*	Rendement (%)
1	NaCl	-	0
2	NaCl	15-crown-5	0
3	TBAC	-	0
4	NaCl	DIPEA	0
5	NaCl	DIPEA, 15-crown-5	79
6	TBAC	DIPEA	89
7	NaCl	DIPEA (0,2), 15-crown-5	78
8	NaCl	DIPEA (0,1), 15-crown-5	69
9	TBAC	DIPEA (0,2)	91
10	NaCl	TBAC (0,2), DIPEA (0,2)	16

* Lorsque non spécifié, 1.0 équivalent est utilisé.

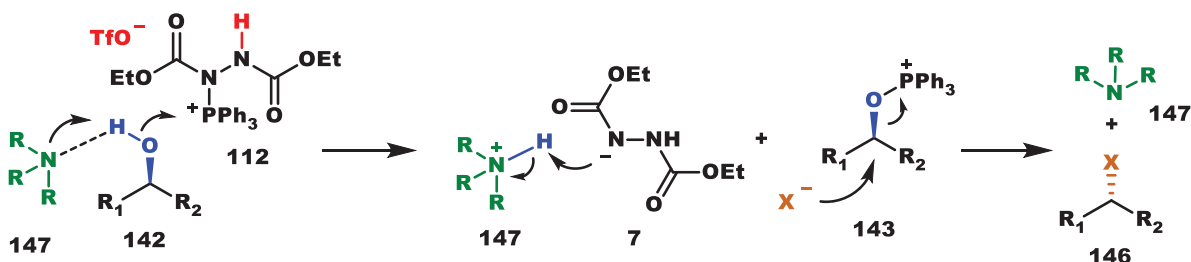
Pour ce qui est de la nécessité de la base, une explication mécanistique peut être proposée (**Schéma 22**) : Bien qu'ultimement, un des azotes du DEAD réduit agira comme accepteur pour le proton de l'alcool à être activé, un intermédiaire suffisamment basique doit assister à la déprotonation partielle de cet alcool au moment de son activation, avant que l'azote soit en mesure d'accepter le proton. Cet intermédiaire basique, dans la réaction classique, est typiquement le contre-ion du nucléophile. Toutefois, rien n'empêche que ce soit une autre bétaine n'ayant pas encore été protonnée par le nucléophile. Peu importe la nature de cet intermédiaire, il agit en quelque sorte en tant que navette à protons. Ceci permet, par une déprotonation incomplète, d'allonger assez le lien H-O de l'alcool pour créer la charge négative partielle sur l'oxygène suffisante à son attaque sur le centre phosphoré.

Schéma 22. Hypothèse mécanistique pour la nécessité de la base

Conditions classiques



BET-OTf et sels



Le groupe de Hughes a publié vers la fin des années 80 un papier fort intéressant qui démontre la possibilité d'avoir l'activation de l'alcool en tant qu'étape limitante selon les substrats utilisés.⁴¹ Or, celle-ci est contrôlée par trois facteurs : les effets de substituant sur une phosphine autre que TPP, la force des liaisons hydrogènes du contre-ion (avec un triflate, très faible) et la basicité de ce contre-ion. En effet, ils avaient observé que l'ajout de PTSA à un mélange de bétaine et d'alcool ne menait pas à l'activation de cet alcool, car l'anion *p*-toluènesulfonate n'était pas assez basique pour assister à la déprotonation de l'alcool. L'addition de lutidine n'était pas suffisante non plus, mais la triéthylamine permettait à la réaction d'avoir lieu. Dans le cas du BET-OTf, clairement le contre-ion triflate, encore moins basique que *p*-toluènesulfonate, n'est pas suffisant pour assister à la déprotonation de l'alcool. De plus, il n'y a pas de bétaine non-protonnée en solution, qui aurait pu agir comme base alternative. En fait, il n'existe aucune espèce présente ayant un pK_b suffisant pour participer à cette étape. Sans base externe, l'activation n'a donc pas lieu, et l'alcool de départ est retrouvé inchangé.

Par contre, étant donné l'utilisation de sels aprotiques, cette base se trouve régénérée à la fin du mécanisme, comme illustré plus haut. En suivant cette logique, des essais avec 10 et 20 mol% de DIPEA ont été tentés (**Tableau 7, entrées 7-8**). Il s'est avéré que 20 mol% de base est suffisant pour égaler le rendement obtenu avec un équivalent complet. Il en va de même pour le chlorure de tétrabutylammonium (TBAC), fournissant un rendement dépassant les 90% lorsque la réaction a été conduite avec 20 mol% de l'amine. Enfin, une dernière tentative a été lancée avec un plein équivalent de NaCl, 20 mol% de DIPEA, et 20 mol% de TBAC. L'hypothèse était que possiblement le contre-ion tétrabutylammonium serait assez mobile pour être échangé avec un cation sodium après attaque de son chlorure initial et la formation du produit désiré. Une molécule de TBAC serait ainsi régénérée à partir d'une molécule de NaCl, recréant un anion réactif et évitant l'utilisation d'un équivalent d'éther-couronne. Malheureusement, un rendement de 16% indique que seulement les 20 mol% de TBAC initiaux ont participé à la réaction, le tétrabutylammonium n'étant probablement pas propice à un échange avec l'ion sodium sur le chlorure dû à sa moins grande dureté (**Tableau 7, entrée 10**). Toutes les tentatives d'utiliser l'éther-couronne de manière catalytique ont mené sans surprise à une baisse de rendement significative.

Même si le NaCl est un réactif très peu dispendieux, la nécessité d'utiliser un équivalent d'éther-couronne enlève beaucoup d'élégance à cette méthode. Le coût de TBAC est modéré, mais peut être rébarbatif dans le cas d'une transformation à grande échelle. Beaucoup de temps et d'efforts ont été déployés afin de trouver un système alternatif donnant de bons rendements. Éventuellement, une combinaison de chlorure de lithium (LiCl) et de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) catalytique a été identifiée comme système idéal. À plusieurs reprises, des rendements de 85% ont été obtenus, ce qui est supérieur à NaCl-éther-couronne, mais légèrement inférieur à TBAC (**Tableau 8**). Il est intéressant de constater que TMEDA, le complexant activant LiCl en séquestrant le lithium, peut être utilisé en quantité sous-stœchiométrique. De plus, étant une base, il permet d'omettre l'utilisation de DIPEA. Le coût de LiCl et TMEDA étant assez faible, cette option est clairement la moins dispendieuse des systèmes développés et semblait fort prometteuse. Cependant, dû à des contraintes de temps combinées à des problèmes de reproductibilité même en utilisant la même source de LiCl, cette

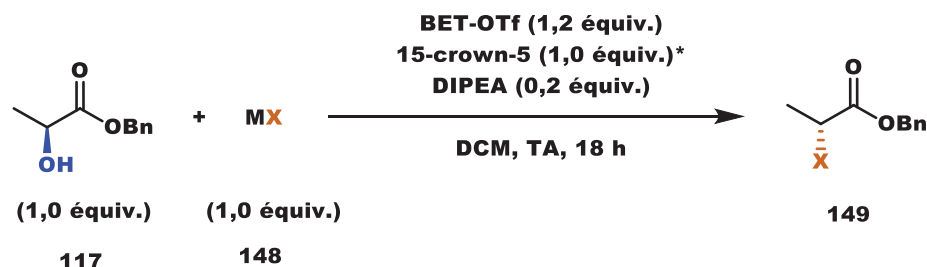
avenue a été abandonnée. Néanmoins, il serait intéressant de s'y pencher à nouveau dans le futur. L'utilisation du sel de potassium a aussi été tentée avec l'éther-couronne correspondant (18-crown-6), mais les rendements obtenus n'étaient pas aussi bons. La paire 12-crown-4 et LiCl n'a quant à elle pas été mise à l'essai.

Tableau 8. Optimisation des additifs pour la réaction avec LiCl

Entrée	Nucléophile	Additif (équiv.)	Rendement (%)
1	LiCl	-	0
2	LiCl	DIPEA (0,2)	53
4	LiCl	TMEDA (1,0)	84
5	LiCl	TMEDA (2,0)	85
6	LiCl	TMEDA (0,2)	85
7	LiCl	TBAC (0,2), DIPEA (0,2)	48

Ayant désormais des conditions satisfaisantes en main pour les sels de sodium et de tétrabutylammonium, une étude de l'étendue de la réaction fut mise en branle. Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 9**. Les bromure et iodures, plus nucléophiles que les chlorures, donnent de meilleurs rendements. Par contre, une racémisation complète a lieu dans les conditions réactionnelles. Ceci est dû à la structure du substrat et non à un mécanisme alternatif. En effet, la présence du carbonyle en alpha du site halogéné rend le groupe partant beaucoup plus labile. Le produit désiré peut ainsi voir son halogénure (bromure ou iodure) être déplacé par un autre anion halogène et ce, un grand nombre de fois. Le centre s'en trouve ainsi racémisé.

Tableau 9. Résultats pour les différents sels utilisés avec le BET-OTf



Entrée	Nucléophile (produit)	Rendement (%)	ee (%)
1	NaCl (150a)	78	97
2	TBAC (150a)	91	93
3	NaBr (150b)	88	rac.
4	TBAB (150b)	96	rac.
5	NaI (150c)	85	rac.
6	TBAI (150c)	94	rac.
7	Azoture de tétrabutylammonium (150d)	96	96
8	NaCN (150e)	52	rac.
9	Cyanure de tétraéthylammonium (150e)	35	rac.

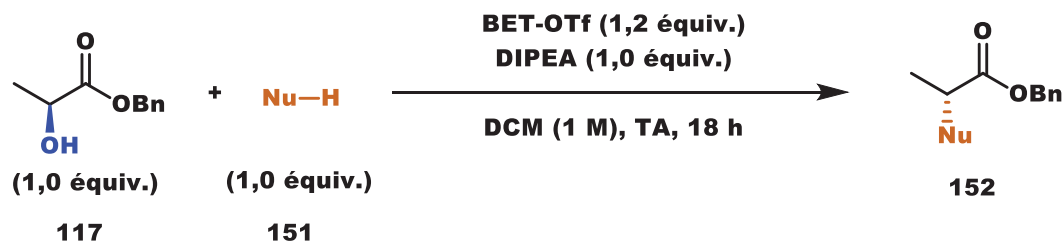
* 15-crown-5 seulement pour les sels de sodium

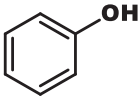
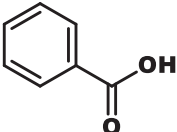
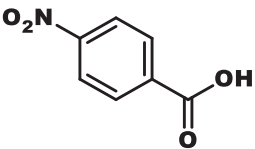
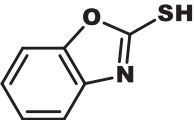
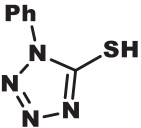
Les sels d'azotures, comme présenté dans le chapitre 1, ont déjà été utilisés dans la réaction de Mitsunobu. Cependant, le contre-ion employé est le zinc, et aucun rapport n'utilise le moins coûteux sel de sodium. En prenant en compte l'éther-couronne, le BET-OTf n'est peut-être pas la méthode de choix pour substituer un azoture à un alcool, mais il est intéressant d'en avoir l'alternative. Les sels de cyanure n'ont pas été utilisés auparavant dans la littérature, mais l'acide correspondant (HCN) est un nucléophile idéal dans les conditions classiques. Cependant, la possibilité d'utiliser le sel de sodium ou de tétraéthylammonium rend la procédure beaucoup plus sécuritaire du point de vue toxicité. Les rendements sont assez faibles, et ceci est attribué à la réaction entre le nucléophile cyanure relativement fort et le centre phosphoré électrophile de la bétaine. Lors d'études futures avec ce système, il ne serait pas surprenant de détecter la

formation d'un lien P-CN irréversible menant à un composé indésiré de formule $[\text{Ph}_3\text{P-CN}]^+$. Encore une fois, la racémisation du centre portant le groupement nitrile découle de la présence du carbonyle en alpha. À la différence des halogénures, ce n'est pas une suite de déplacements du groupement fonctionnel qui est en cause, mais la grande acidité du proton géminale.

La dernière classe de nucléophiles qui a été étudiée avec le BET-OTf sera nommée « nucléophiles classiques ». Bien que n'apportant rien de nouveau du point de vue d'utilité synthétique, l'alkylation de thiols, phénols et acides carboxyliques vient cimenter la versatilité du nouveau réactif, qui peut d'emblée réagir avec tous les substrats déjà possibles sous le régime standard. Le **Tableau 10** vient illustrer les résultats obtenus.

Tableau 10. Résultats de la réaction avec une sélection de nucléophiles classiques.



Entrée	Nucléophile (# produit)	Rendement (%)	ee (%)
1	153a 	95*	97
2	153b 	76*	90
3	153c 	92*	>99
4	153d 	76	93
5	153e 	69	91

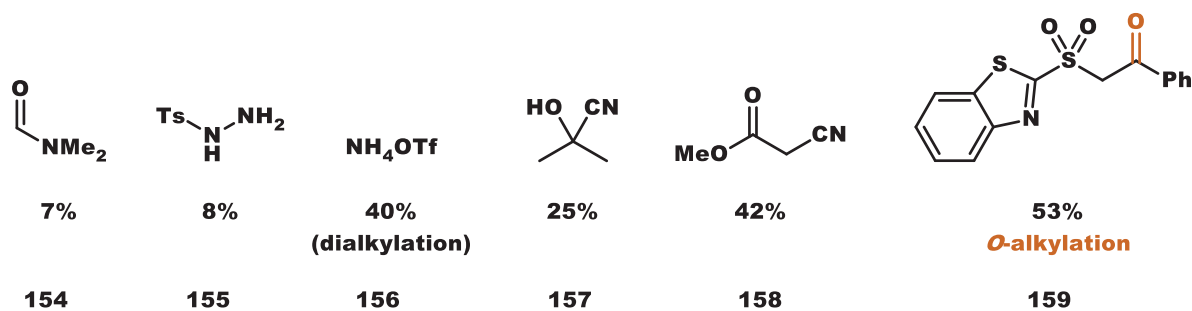
* 2.0 équivalents de nucléophile utilisés

Pour les *O*-nucléophiles, on peut observer une nette hausse de rendements (~20%) avec l'ajout d'un deuxième équivalent du nucléophile, ce qui n'est pas le cas pour les autres substrats. Lors de la réaction avec l'excès de nucléophile, une conversion presque complète vers le produit désiré est observée pour le phénol et le très utile acide 4-nitrobenzoïque (utilisé pour sa facilité de clivage en alcool, qui sera inversé relativement au substrat initial). Pour les mercaptans, les rendements sont plus modestes mais synthétiquement utiles, tout comme les énantiominversions.

2.4 Limitations du nucléophile

De nombreux autres nucléophiles disparates ont été soumis aux conditions réactionnelles, sans toutefois mener à un rendement satisfaisant (**Figure 9**). Parmi ceux-ci, on peut compter le diméthylformamide (7% du produit formate), la tosylhydrazine (8%), le triflate d'ammonium (40% de dialkylation, aucune monoalkylation), la cyanohydrine d'acétone (25%), le cyanoacétate de méthyle (42%) et une céto-sulfone (alkylation sur la cétone tautomérisée, 53%).

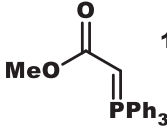
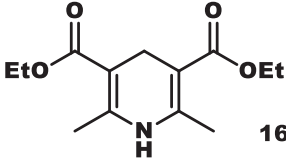
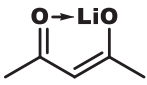
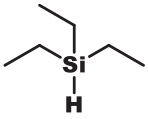
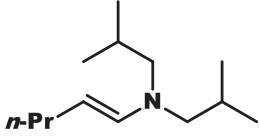
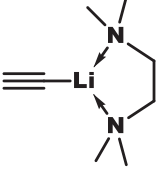
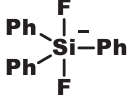
Figure 9. Substrats nucléophiles menant à un rendement non-nul mais faible du produit désiré



Sans surprise, d'autres nucléophiles encore n'ont simplement pas réagi de la manière attendue, ne menant à aucune trace du produit recherché. De ceux-ci, la première catégorie inclue les réactifs carbonés avec un pK_b élevé : le diphenylzinc, le (phényléthynyl)cuivre, un ylure de phosphonium, le sel de lithium de l'acétylacétone, le complexe de TMEDA du sel de lithium de l'acétylène et le sel de lithium du cyclopentadiène (**Figure 10**). Dans ce cas, les réactifs sont probablement simplement trop basiques et réagissent avec l'alcool avant que celui-ci ait le temps d'être activé. Le carbone ainsi protonné n'est plus nucléophile, et la réaction ne peut pas se faire. La deuxième catégorie est formée des sources d'hydrures : le tétrahydruroaluminate de lithium, le borohydrure de sodium, l'ester de Hantzsch et le triéthylsilane. Dans tous les cas, l'alcool de départ est récupéré inchangé. La troisième catégorie est composée de sources de fluor : le fluorure de tétrabutylammonium et de tétraméthylammonium, le fluorure de lithium, de sodium, de potassium et de césium (avec ou sans éther-couronne) et le difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT, mène à l'alcool silylé). Enfin, la dernière catégorie est composée d'essais divers : le cyanure de

triméthylsilyle (mène à l'alcool silylé), le triméthyl(trifluorométhyl)silane, l'ammoniaque et des énamines.

Figure 10. Substrats nucléophiles ne menant à aucune trace du produit désiré

Haut pK_b	Hydrures	Sources de fluor	Réactifs divers
Ph-Zn-Ph 160	LiAlH₄ 166	F⁻ + NBu₄ 170	TMS-CN 177
Ph-C≡C-Cu 161	NaBH₄ 167	F⁻ + NMe₄ 171	TMS-CF₃ 178
 162	 168	F⁻ + Na 172	NH₄OH 179
 163	 169	F⁻ + K 173	 180
 164		F⁻ + Cs 174	
Cp-Li 165		F⁻ + Li 175	
		 + NBu ₄ 176	

2.5 Synthèse accélérée du clopidogrel

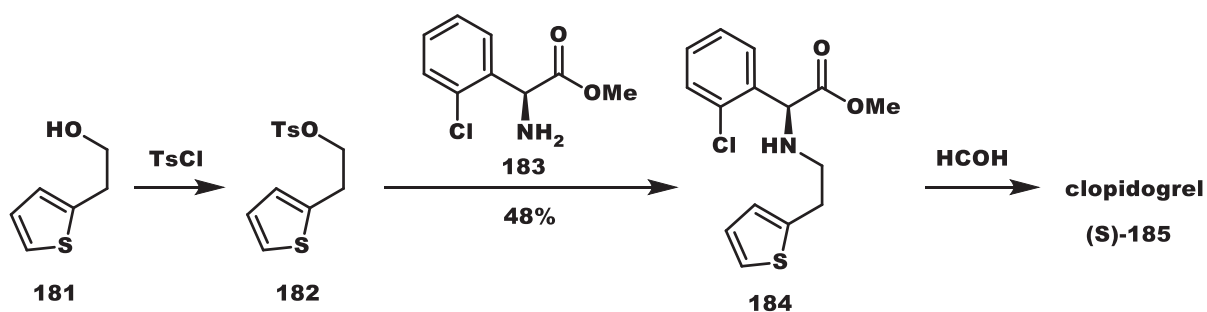
La réaction avec le BET-OTf a été utilisée dans la synthèse d'un composé d'utilité pharmaceutique, le clopidogrel, un médicament oral prévenant l'agrégation des plaquettes et fréquemment utilisé dans le traitement de maladies vasculaires. Développé par Sanofi dans les années 80 et commercialisé par Bristol-Myers Squibb et Sanofi sous le nom de commerce Plavix, le clopidogrel fait partie de la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels. En fait, son utilisation est si répandue qu'avant l'expiration de son brevet en 2010, le composé était

le médicament avec les deuxièmes meilleures ventes au monde, soit plus de neuf milliards de dollars américains par an.⁴²

Cette cible a été choisie non seulement pour sa pertinence au niveau pharmaceutique, mais aussi pour sa structure chimique. Un lien C-N entre une carbone alpha-carbonyle et une pipéridine a été identifié comme déconnection idéale pour illustrer le pouvoir de notre nouveau réactif. Compte-tenu que le précurseur alcool est commercial tout comme le fragment complémentaire amine, il serait donc possible d'accéder à l'ingrédient actif en une seule étape de couplage.

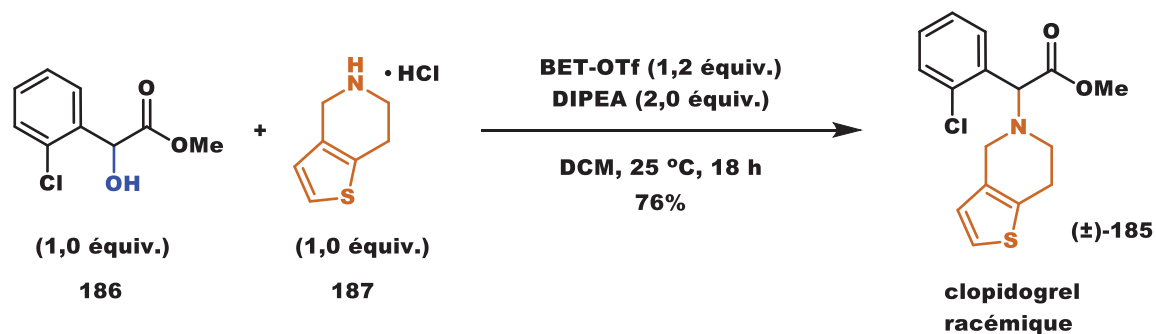
La méthode développée diffère des routes populaires de synthèse utilisées en industrie de par son choix de déconnection et son nombre d'étapes. Une route synthétique publiée par le groupe de synthèse à grande échelle de Sanofi, en 1993, décrit trois étapes distinctes à partir d'une amine chirale (**Schéma 23**).⁴³ De plus, l'étape clé de l'alkylation de l'amine ne procède qu'à 48%. Bien qu'il soit très difficile de confirmer que cette voie de synthèse est toujours d'actualité, elle représente toutefois une bonne référence à laquelle se mesurer.

Schéma 23. Exemple de voie industrielle d'accès à clopidogrel



Pour des considérations pratiques, le sel d'hydrochlorure de l'amine a été directement utilisé dans la réaction. L'équivalent additionnel de protons a donc dû être neutralisé avec un équivalent additionnel de base (**Schéma 24**). L'utilisation de la base libre de l'amine conduit à un rendement très similaire.

Schéma 24. Synthèse du clopidogrel racémique médiée par le BET-OTf

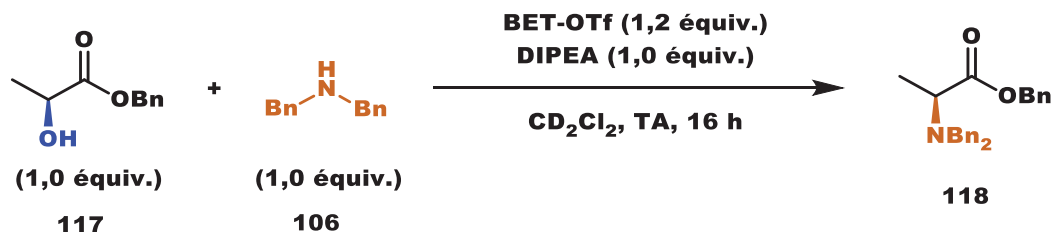


En conclusion, il est important de garder en tête que bien que le nombre d'étapes soit réduit, la réaction de Mitsunobu, particulièrement avec le BET-OTf et l'équivalent de base externe nécessaire, n'est pas assez économique pour être utilisée dans un contexte de synthèse à grande échelle. Ceci est d'autant plus important en considérant l'isolation parfois difficile du produit désiré. Néanmoins, dans un contexte de recherche et développement à petite échelle, l'approche est certainement intéressante.

2.6 Étude mécanistique et raisonnement sur diverses observations

Au cours de la section sur l'optimisation des nucléophiles amines, certaines disparités entre les conditions optimales de la réaction classique de Mitsunobu et celles employant le BET-OTf ont été relevées. Notamment, la nécessité d'un temps de réaction de 16-18 heures, comparément à 0,5-4 heures pour une réaction classique, soulève quelques questions. Dans le but de répondre à ces interrogations, une étude RMN a été réalisée sur un couple alcool-amine standard (**Schéma 25**).

Schéma 25. Réaction suivie par RMN ^{31}P



En suivant la progression de la réaction par RMN ^{31}P , il nous était possible d'observer l'apparition et la disparition de toutes les espèces-clés de la réaction comportant un atome de phosphore. Celles-ci n'étaient pas nombreuses, et les spectres ne présentaient que trois pics : le BET-OTf (52-53 ppm), l'oxyde de triphénylphosphine (30-31 ppm) et, crucialement, l'intermédiaire alcool activé par TPP (60-65 ppm). La réaction fut conduite sur une période de 16 heures, et les RMN pris aux demi-heures jusqu'à quatre heures, puis aux heures jusqu'à complétion. Durant ce temps, aucun autre signal n'a été relevé.

En combinant les signaux en un seul graphique, il est possible d'observer certaines tendances (**Figures 11, 12**). Évidemment, il y a une claire disparition du BET-OTf à mesure qu'il est consommé dans la réaction (courbe bleue). De plus, l'apparition concomitante d'oxyde de triphénylphosphine est attendue (courbe grise). Ce qui est plus surprenant est l'accumulation du troisième signal (courbe orange), identifié comme l'alcool activé par comparaison du déplacement chimique avec certaines structures similaires dans la littérature.

Figure 11. Suivi de réaction avec le BET-OTf

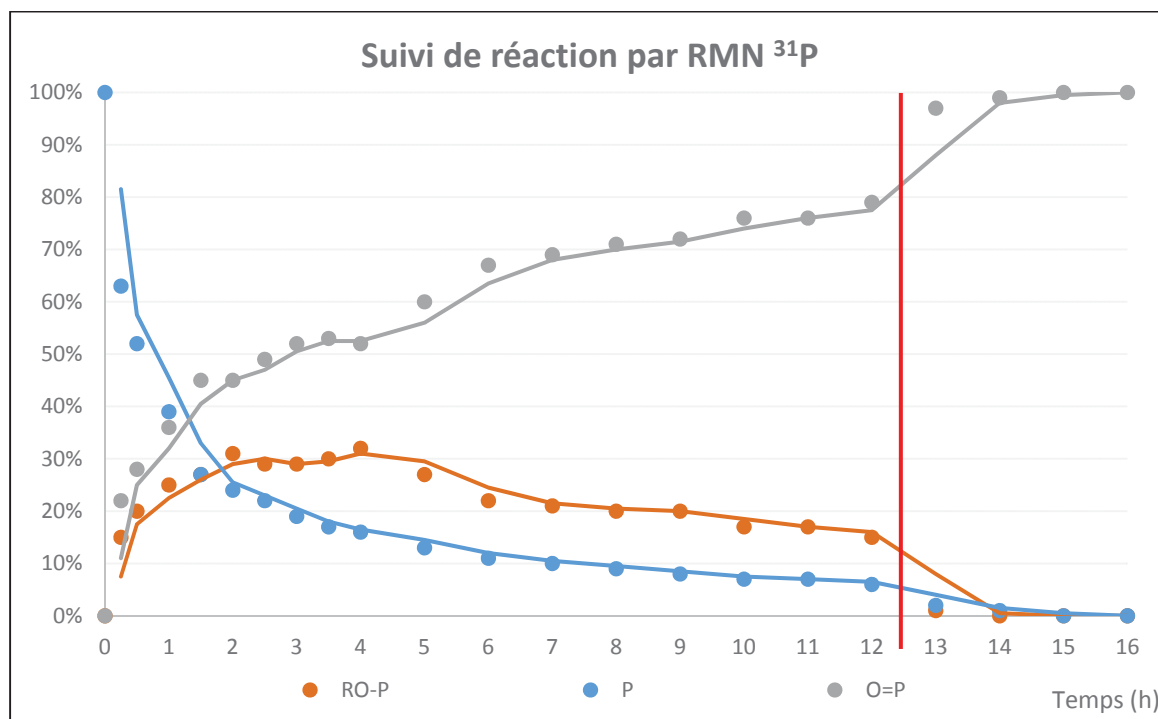
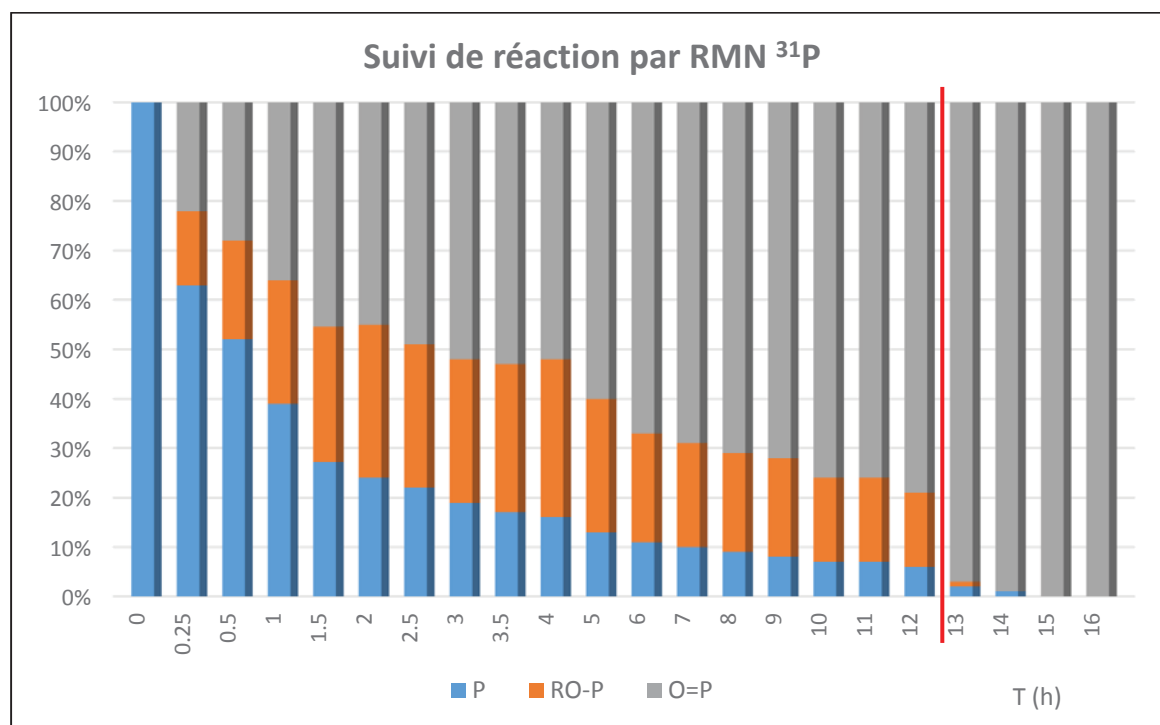


Figure 12. Représentation alternative du suivi de réaction avec le BET-OTf



Alors qu'une réaction classique de Mitsunobu est pratiquement toujours terminée après quatre heures, dans le cas du BET-OTf, c'est à ce moment qu'il y a la plus grande proportion d'alcool activé par rapport aux autres espèces phosphorées. Ceci démontre une lenteur de l'intermédiaire à être formé, mais aussi à être consommé. En revenant en arrière, on peut se rappeler la nécessité d'avoir un site basique dans la réaction afin d'assister à l'activation de l'alcool. Puisque le contre-ion du BET-OTf est justement le triflate, un anion de basicité presque nulle, il ne peut pas participer à cette étape, et c'est pourquoi une base externe est nécessaire même dans le cas des nucléophiles anioniques (sels). Or, cette base n'est pas confinée à proximité du phosphonium comme un contre-ion le serait normalement pour la réaction classique. La vitesse s'en trouve donc ralentie, puisque l'état de transition de l'activation de l'alcool semble impliquer trois partenaires (l'alcool, le BET-OTf et la base), une collision beaucoup plus rare.

Suivant la même logique, l'étape suivante de la substitution du nucléophile sur l'alcool activé possède aussi une constante de vitesse d'un ordre supérieur à ce qui est attendu. Dans le cas de la Mitsunobu standard, le nucléophile est le contre-ion de l'alcool activé, et la réaction de S_N2 est donc une décomposition intramoléculaire d'ordre 1 ($r = k[\text{RO-PPh}_3^+\text{X}^-]$). Par contre, avec les amines, le nucléophile est externe et l'équation devrait être d'ordre 2 ($r = k[\text{RO-PPh}_3^+][\text{R}'_2\text{NH}]$). Il n'est donc pas surprenant que la durée de vie de l'intermédiaire alcool activé soit plus longue. Ces équations sont une approche afin de mieux comprendre la situation, et ne sont sûrement pas parfaites. En fait, avant l'ajout d'une base externe, deux équivalents d'amine nucléophile étaient utilisés, sans toutefois réduire le temps de réaction, ce qui vient confirmer l'inexactitude de l'hypothèse. Néanmoins, cette réaction semble être un bel exemple d'état stationnaire, où la seconde étape (l'attaque du nucléophile par S_N2) est l'étape limitante.

La question d'échange de contre-ions dans le cas des sels nucléophiles reste à être investiguée. Il est possible qu'un échange très rapide ait lieu entre le triflate et, par exemple, un chlorure. Dans ce cas, la substitution redeviendrait d'ordre 1, les deux partenaires faisant partie du même couple ionique. Cependant, il est difficile de prédire si un anion halogène ou autre préférera un contre-ion phosphonium, tétrabutylammonium, sodium-éther-couronne, etc. Cet aspect n'a pas été étudié plus en détail.

Sur les deux graphiques se retrouve aussi une ligne verticale rouge. Avant cet événement, la conversion de l'intermédiaire est relativement constante. Par contre, rapidement après, celle-ci accélère drastiquement et la réaction parvient à complétion. Cette démarcation représente l'ouverture du ballon à l'air ambiant. Ne contenant qu'un millilitre de solvant volatile, ce dernier s'évapore rapidement. L'augmentation de concentration ainsi générée vient augmenter la proximité des partenaires de la S_N2 dans l'espace, favorisant un plus grand nombre de collisions. Du côté cinétique, l'équation de vitesse $r = k[\text{RO-PPh}_3^+][\text{R}'_2\text{NH}]$ est proportionnelle au carré de la concentration. Il est donc normal d'observer cette large hausse du rythme de conversion. Cela vient rejoindre une autre surprise au moment de l'optimisation des paramètres, soit la dépendance en concentration de la réaction. Les rendements sont significativement plus hauts à 1 M qu'à 0,1 M, et ceci en est probablement la raison.

2.7 Limitations de l'alcool et travaux restants

Au moment de la conclusion du travail de laboratoire, la pleine étendue des alcools n'avait pas été étudiée. Cependant, quelques résultats préliminaires et tendances ont été obtenus. En général, la réaction tolère bien les alcools primaires simples, de même que les alcools secondaires peu encombrés. Les alcools secondaires congestionnés, quant à eux, ne sont que très peu engagés dans la réaction. Le principal produit de conversion, dans ce cas, est l'alcène résultant d'une déshydratation. Ceci est connu et typique des réactions de Mitsunobu. Beaucoup d'efforts et de temps ont été investis par l'auteur afin de rendre la réaction plus tolérante envers ces substrats, mais en vain pour l'instant. Plusieurs alcools secondaires ont été synthétisés et testés dans la réaction avec différents nucléophiles, mais seulement quelques-uns ont mené à des rendements acceptables. De plus, dans le cas de couplage sur une amine primaire, les alcools conjugués primaires ont tendance à former des mélanges de S_N2 et S_N2' .

Du point de vue de l'alcool activé, le BET-OTf est presque identique au système classique DEAD-TPP. Il est donc normal d'avoir un comportement similaire. Pour accéder à une réactivité accrue sur les alcools encombrés, l'emploi de précurseurs azos tels DHTD et de phosphines plus compactes (triméthylphosphine) serait de mise. Il reste à voir cependant si un

tel système peut être isolé sous la forme d'un sel de triflate stable et facile d'emploi au même titre que DEAD-TPP. En fait, de multiples facteurs, le temps permettant, seraient forts intéressants à investiguer.

Premièrement, un contre-ion encore plus dissocié pourrait permettre une plus grande réactivité. Les plus propices à cet effet seraient ceux utilisés pour les complexes métalliques, c'est-à-dire BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- , et BArF (tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate). Dans le cas de BArF , les sels formés ont tendance à être significativement plus solubles qu'avec les autres anions, ce qui pourrait aider du côté difficultés d'agitation. Cependant, la masse molaire du réactif augmenterait significativement, et le manque d'économie d'atomes de la réaction serait encore plus problématique.

Ensuite, diverses combinaisons de phosphines et de composés azos vaudraient la peine d'être testés. Les phosphines d'alkyles (versus aryles) sont cependant beaucoup plus réactives, et le sel ne serait probablement pas aussi résistant à l'humidité. Le tandem DHTD-TMP semble particulièrement attrayant pour la substitution d'alcools secondaires.

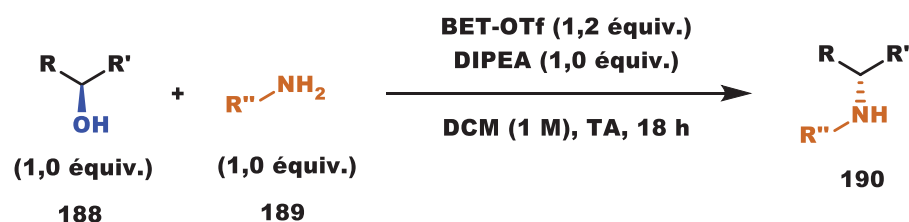
Finalement, une phosphine aliphatique pourrait comporter des substituants possédant un centre chiral à proximité de la phosphine, créant un environnement C_3 -symétrique. Compte-tenu de la grande restriction au niveau de l'encombrement stérique lors de la substitution d'un alcool activé, la discrimination entre deux énantiomères peut être imaginée comme relativement facile à obtenir. Il serait ainsi possible de créer une résolution cinétique, un seul des énantiomères d'un alcool racémique étant substitué par un nucléophile. Si ce nucléophile est l'acide 4-nitrobenzoïque, l'alcool racémique serait alors converti en alcool grandement énantiomériquement enrichi suite au clivage du groupement protecteur durant le parachèvement de la réaction.

Chapitre 3

Conclusion et perspectives

Durant le cours de cette maîtrise, une réaction de Mitsunobu modifiée avec un nouveau réactif fut développée, optimisée et étudiée. L'utilisation du BET-OTf permet de substituer des nucléophiles non acides à un alcool primaire ou secondaire. Notamment, l'utilisation d'amines intermoléculaires, jusqu'ici considéré comme impossible (un seul précédent, très biaisé), a été accomplie avec de bons rendements et ratios d'énantioinversion (**Schéma 26**). De plus, la réaction a été étendue à divers sels nucléophiles dont l'emploi de la version protonnée (acide conjugué) serait fastidieux. Enfin, il a été démontré par quelques exemples que le réactif développé est en mesure de compétitionner avec les rendements obtenus par le système original DEAD-TPP pour les substrats acides classiques.

Schéma 26. Conditions développées pour le couplage d'amines



À ce moment, le dépôt d'un brevet concernant le BET-OTf est envisagé. Sa puissance synthétique et sa simplicité d'utilisation en fait un réactif de choix pour tout chimiste de synthèse à petite échelle. Plusieurs possibilités d'améliorations vers une deuxième génération peuvent être envisagées, surtout pour ce qui est de la compatibilité avec les alcools secondaires encombrés et l'économie d'atomes. De nos jours, il est rare de développer une réaction aussi générale que celle-ci en termes de substitution de groupements fonctionnels, et l'auteur de ce mémoire est fier d'avoir participé à cet effort.

Chapitre 4

Partie expérimentale

Les réactions requérant des conditions anhydres ont été conduites sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous un flux d'argon. Les produits commerciaux utilisés proviennent des fournisseurs suivants : Sigma-Aldrich, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products, Matrix Scientific et AK Scientific. Ils sont tous de qualité technique (90% pureté) ou supérieure. Les solvants communs proviennent des fournisseurs Fisher Scientific, VWR ou Anachemia et sont de qualité ACS ou HPLC. Lorsqu'employés comme solvant réactionnel, ils sont préalablement séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (à l'exception de THF et DCE). Le DCE est distillé sur hydruure de calcium et le THF sur sodium la journée du lancement de la réaction l'employant.

Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après chromatographie éclair sur un système de purification automatisé Isco Rf Combiflash avec des colonnes de silice en phase normale RediSep Rf Gold de 12, 24, 40 ou 80 grammes. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0,25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0,25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés par absorbance UV (254 nm) ou par un révélateur chimique (permanganate de potassium ou molybdate de cérium et d'ammonium).

Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum One FTIR et sont rapportés en nombre d'onde (cm^{-1}). Pour les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , la référence du solvant protique est fixée à 7,26 ppm pour les RMN dans le chloroforme et à 2,50 ppm pour les RMN dans de DMSO. Pour les RMN ^{31}P , aucun standard interne ou externe n'a été utilisé et le spectre n'est pas référencé, mais la reproductibilité des déplacements chimiques est bonne (< 1 ppm de variation). Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet et br = broad), constante de couplage et intégration. Les déplacements chimiques pour les spectres ^{13}C sont rapportés en partie par million versus le

signal du tétraméthylsilane en utilisant le pic du deutérochloroforme (77,16 ppm) comme standard interne. Les spectres de masse haute résolution ont été mesurés par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal. Les analyses par chromatographie en phase supercritique nécessaires à l'obtention des excès énantiomériques ont aussi été conduites par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

L'excès énantiomérique de l'alcool de départ Benzyl (*S*)-2-hydroxypropanoate était supérieur à 99% comme déterminé par analyse sur phase chirale stationnaire par le même Centre régional de spectroscopie de masse. Le pouvoir rotatoire spécifique de ce même alcool a été mesuré : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.8$ (*c* 1.00, acétone), *lit* (Aldrich, technical) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.0$ (*c* 1, acétone).⁴⁴

Bibliographie

- ¹ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- ² Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935.
- ³ Fukuyama, Y.; Kirkemo, C. L.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 646.
- ⁴ (a) Hirose, D.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4613. (b) Anon. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 358.
- ⁵ Buonomo, J. A.; Aldrich, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041.
- ⁶ Poupon, J.-C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415.
- ⁷ Wang, Z. «Mitsunobu Reaction» in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. **2010**, John Wiley & Sons, Inc.
- ⁸ Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639.
- ⁹ Tsunoda, T.; Otsuka, J.; Itô, S. *Chem. Lett.* **1994**, *3*, 539.
- ¹⁰ Tsunoda, T.; Nagaku, M.; Nagino, C.; Kawamura, Y.; Ozaki, F.; Hioki, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2531.
- ¹¹ Tsunoda, T.; Kawamura, Y.; Uemoto, K.; Itô, S. *Heterocycles*. **1998**, *47*, 177.
- ¹² Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 923.
- ¹³ Tsunoda, T.; Kaku, H.; Itô, S. *TCIMail*. **2005**, *123*, 2.
- ¹⁴ Tsunoda, T.; Ozaki, F.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5081.
- ¹⁵ Lai, J.-Y.; Yu, J.; Hawkins, D.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5691.
- ¹⁶ Tsunoda, T.; Nagino, C.; Oguri, M.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2459.
- ¹⁷ Tsunoda, T.; Itô, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *71*, 1053.
- ¹⁸ (a) Sakamoto, I.; Kaku, H.; Tsunoda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 474. (b) Sakamoto, I.; Nishii, T.; Ozaki, F.; Kaku, H.; Tanaka, M.; Tsunoda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1508.
- ¹⁹ Hendrickson, J. B.; Schwartzman, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *4*, 277.

- ²⁰ Hendrickson, J. B.; Hussoin, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1144.
- ²¹ Takeda, K.; Yano, S.; Sato, M.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4137.
- ²² Hendrickson, J. B.; Walker, M. A.; Varvak, A.; Hussoin, S. *Synlett.* **1996**, *7*, 661.
- ²³ Moussa, Z. *ARKIVOC.* **2012**, *1*, 432.
- ²⁴ Elson, K. E.; Jenkins, I. D.; Loughlin, W. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2958.
- ²⁵ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3291.
- ²⁶ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2562.
- ²⁷ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, Gh. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 8689.
- ²⁸ Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, *0*, 2324.
- ²⁹ Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
- ³⁰ Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679.
- ³¹ He, L.; Wanunu, M.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6049.
- ³² Overman, L. E.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9465.
- ³³ Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis.* **1990**, *2*, 130.
- ³⁴ Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- ³⁵ Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, C.-K.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831.
- ³⁶ Sammes, P. G.; Smith, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1984**, *10*, 2415.
- ³⁷ Muller, D.; Zeltser, I.; Bitan, G.; Gilon, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 411.
- ³⁸ De Marco, R.; Di Gioia, M. L.; Liguori, A.; Perri, F.; Siciliano, C.; Spinella, M. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 9708.
- ³⁹ Hazeldine, S. T. *et al. J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1758.
- ⁴⁰ Bezwada, R. S. US Patent WO 8318973 B2, 2012.

- ⁴¹ Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487.
- ⁴² Topol, E. J.; Schork, N. J. *Nature Med.* **2011**, *17*, 40.
- ⁴³ Marcel, D.; Joel, R. US Patent 5,204,469, 1993.
- ⁴⁴ Sigma-Aldrich, en ligne (consulté le 12 décembre 2016).
- ⁴⁵ Yim, S. Y. Y.; Wills, M. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 7994.
- ⁴⁶ Huy, P. H. International Patent WO 2016202894, 2016.
- ⁴⁷ Xie, X.-L.; Zhu, S.-F.; Guo, J.-X.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2978.

Annexe

Experimental procedures

Synthesis of BET-OTf (108)

To a flame-dried and argon-purged 500 mL round-bottom flask equipped with a large stir-bar and a septum was added PPh_3 chunks and dry DCM (60 mL, 1 M). After complete solubilization of PPh_3 (5 min), the solution was cooled to 0 °C. DEAD was added (fast dropwise) via a syringe and the reaction was stirred for 1 min. As DEAD is added, a rapid color change to yellow which fades within 1-2 seconds to very pale yellow occurs as the reagent is consumed. The mixture becomes more yellow as the DEAD is added, up to a solid, orangish color at the end of addition. Then, still at 0 °C, TfOH was added (fast dropwise) via a glass syringe with full metal needle and the reaction was stirred for 10 min at 0 °C. As TfOH is added, the orangish color gradually loses intensity, until it becomes very pale yellow at the end of addition.

Room temperature Et_2O (300 mL) is added to the 0 °C mixture with vigorous agitation, which creates a white suspension. The solid is collected by filtration with a medium porosity sintered funnel and washed with room temperature Et_2O (3 x 33 mL). After drying overnight on high vacuum, yields pure product as a fine, white, free-flowing powder.

General conditions for the optimisation of various parameters

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous DCM (1 mL, 1 M). The alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv), the nucleophile (1.0 mmol, 1.0 equiv), DIPEA (165 μL , 1.0 mmol, 1.0 equiv) and any other additives were added consecutively and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was loaded directly on top of an automated chromatography loader pre-packed with silica. An NMR of the crude could often

provide NMR yields good enough to forgo any purification. If needed, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (column RediSep[®] Rf Gold 40 g).

General conditions for the scope reaction with N-H nucleophiles

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous DCE (1 mL, 1 M). The alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv), the nucleophile (1.0 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (165 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) were added consecutively and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was loaded directly on top of an automated chromatography loader pre-packed with silica. The crude amine was purified by flash chromatography over silica gel (column RediSep[®] Rf Gold 40 g).

General conditions for the scope reaction with sodium salts

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous DCE (1 mL, 1 M). The alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv), the nucleophile salt (1.0 mmol, 1.0 equiv), 15-crown-5 (200 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (165 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) were added consecutively and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was loaded directly on top of an automated chromatography loader pre-packed with silica. The crude amine was purified by flash chromatography over silica gel (column RediSep[®] Rf Gold 24 g).

General conditions for the scope reaction with tetrabutylammonium salts

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous DCE (1 mL, 1 M). The alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv), the nucleophile salt (1.0 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (165 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) were added consecutively and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was loaded directly on top of an automated chromatography loader pre-packed with silica. The crude amine was purified by flash chromatography over silica gel (column RediSep[®] Rf Gold 24 g).

General conditions for the scope reaction with classic nucleophiles

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous DCE (1 mL, 1 M). The alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv), the nucleophile (1.0 or 2.0 mmol, 1.0 or 2.0 equiv) and DIPEA (165 or 330 μ L, 1.0 or 2.0 mmol, 1.0 or 2.0 equiv) were added consecutively and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was loaded directly on top of an automated chromatography loader pre-packed with silica. The crude amine was purified by flash chromatography over silica gel (column RediSep[®] Rf Gold 40 g).

Conditions for the monitoring of the progression of reaction by ³¹P NMR

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous CD₂Cl₂ (1 mL, 1 M). L-benzyl lactate (1.0 mmol, 1.0 equiv), dibenzylamine (1.0 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (165 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) were added consecutively and the reaction was stirred for 16 h at room temperature. Aliquots were taken at regular time intervals and promptly diluted in CDCl₃ before being submitted for ¹H and ³¹P NMR analysis. The time points for aliquots is as follows : 15 min, 30 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 2.5 h, 3 h, 3.5 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11

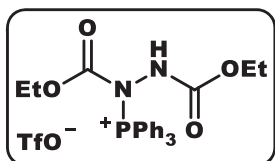
h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h and 16 h. The septum was taken off the roundbottom at the beginning of the 13th hour, after the spectrum for the 12th hour was taken.

Conditions for the synthesis of racemic clopidogrel ((±)-185)

To a flame-dried and argon-purged 10 mL round-bottom flask equipped with a stir-bar and a septum was added the BET-OTf (703.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous DCE (1 mL, 1 M). The alcohol (1.0 mmol, 1.0 equiv), the ammonium salt (1.0 mmol, 1.0 equiv) and DIPEA (330 µL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) were added consecutively and the reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was loaded directly on top of an automated chromatography loader pre-packed with silica. The crude amine was purified by flash chromatography over silica gel (column RediSep[®] Rf Gold 40 g).

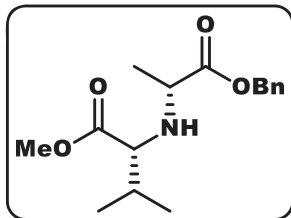
Characterization of reported compounds

BET-OTf (108)



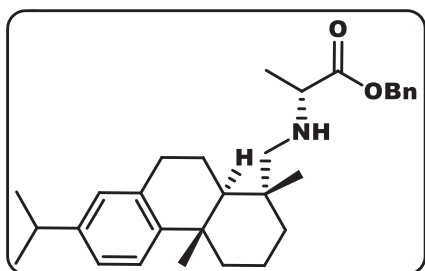
Following described procedure, the pure product was isolated as a fine white powder (34.47 g, 97% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9.63 (s *br*, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 6H), 7.83 – 7.78 (m, 3H), 7.71 – 7.64 (m, 6H), 4.44 – 4.13 (m, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 1.29 (s *br*, 3H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 156.5, 135.5, 135.4, 134.8, 134.8, 129.8, 129.8, 124.4, 121.9, 119.3, 118.4, 117.6, 116.8, 66.1, 62.5, 14.2, 13.8; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 470 MHz): δ (ppm) -79.76; **³¹P NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 52.19; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₂₆N₂O₄P [M+H]⁺: 436.16247 m/z, found: 436.16128 m/z.

N-H nucleophiles products



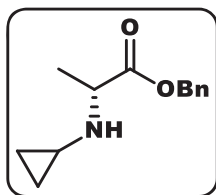
Methyl ((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-D-valinate (126a)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of acetone:hexanes:triethylamine (6:18:1) and isolated as a colorless oil (245.2 mg, 84% yield). No trace of another diastereoisomer was observed by NMR of the crude reaction or by inspection of remaining flash chromatography fractions. $[\alpha]_D^{25} = +50.2$ (c 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.38-7.30 (m, 5H), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.81 (s *br*, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 6H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175.1, 174.6, 135.8, 128.6, 128.3, 128.2, 66.5, 65.6, 55.5, 51.6, 31.6, 19.1, 18.5; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 294.16998 m/z, found: 294.17096 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2960, 1731, 1454, 1369, 1259, 1144, 1026, 994, 750, 697.



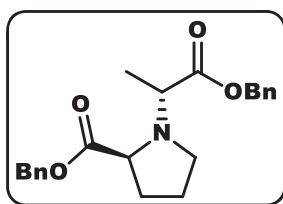
Benzyl (((1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-yl)methyl)-D-alaninate (126b)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 0% to 5% of a mixture of ethyl acetate:hexanes:triethylamine (10:39:1) and isolated as a colorless oil (341 mg, 76% yield). No trace of another diastereoisomer was observed by NMR of the crude reaction or by inspection of remaining flash chromatography fractions. $[\alpha]_D^{25} = +68.8$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.32 (s *br*, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 3H), 2.41 – 2.20 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 5H), 1.42 – 1.17 (m, 16H), 0.86 (s, 3H).; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 175.9, 147.6, 145.4, 136.0, 135.0, 128.6, 128.3, 128.2, 126.8, 124.3, 123.7, 66.3, 58.9, 57.7, 44.6, 38.5, 37.4, 37.0, 36.1, 33.4, 30.3, 25.5, 24.0, 19.3, 19.0, 18.8.; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.32101 m/z , found: 448.32226 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2963, 1735, 1497, 1454, 1381, 1231, 1167, 1137, 1055, 881, 630.



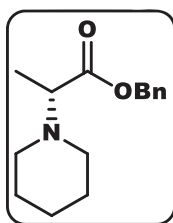
Benzyl N-cyclopropyl-D-alaninate (126c)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 15% to 65% of a mixture of ethyl acetate:hexanes:triethylamine (10:39:1) and isolated as a colorless oil (114.7 mg, 52% yield). $[\alpha]_D^{25} = +60.2$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 3.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.47 – 0.36 (m, 3H), 0.35 – 0.28 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 175.8, 135.9, 128.6, 128.3, 128.2, 66.4, 56.7, 28.6, 19.1, 6.7, 6.2; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220.13321 m/z , found: 220.13384 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2974, 1732, 1454, 1368, 1150, 1045, 734, 697. Enantiomeric excess (>99%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase: AD-H, 5% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 4.2 min, tr (minor) 3.5 min.



Benzyl ((*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)-L-prolinate (126d)

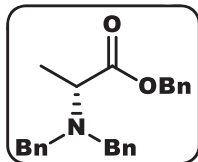
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of acetone:hexanes:triethylamine (6:162:1) and isolated as a colorless oil (321.3 mg, 87% yield). No trace of another diastereoisomer was observed by NMR of the crude reaction or by inspection of remaining flash chromatography fractions. $[\alpha]_D^{25} = -28.8$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.39 – 7.28 (m, 10H), 5.19 – 5.07 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.74 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.81 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 175.6, 173.7, 136.0, 135.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 66.3, 66.2, 60.1, 58.6, 52.0, 30.7, 24.4, 17.1; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.18563 m/z , found: 368.18680 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3032, 2949, 1728, 1454, 1143, 736, 697.



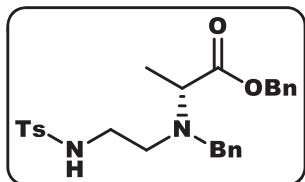
Benzyl (*R*)-2-(piperidin-1-yl)propanoate (126e)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 12% to 20% of a mixture of acetone:hexanes:trimethylamine (6:18:1) and isolated as a colorless oil (232.6 mg, 94% yield). $[\alpha]_D^{25} = +20.8$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 4H), 1.63 – 1.51 (m, 4H), 1.44 – 1.41 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 173.2, 136.2, 128.7, 128.4, 128.3, 66.1, 63.4, 50.8, 26.4, 24.7, 15.0; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.16451 m/z , found: 248.16547 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2973, 2903, 1733, 1600, 1454, 1394, 1381, 1250, 1051, 880, 631. Enantiomeric excess (92%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : Cellulose-2, 5% $i\text{PrOH}$, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, t_r (major) 6.6 min, t_r (minor) 4.7 min.

Benzyl *N*-dibenzyl-D-alaninate (126f)



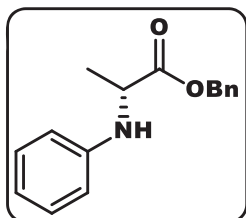
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 15% to 20% of a mixture of ethyl acetate:hexanes:triethylamine (10:39:1) and isolated as a colorless oil (279.0 mg, 78% yield). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +103.0$ (c 1.00, CHCl_3), *lit* $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (opposite enantiomer, unspecified ee) = -89.3 (c 1.00 CHCl_3)⁴⁵. **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.42 – 7.32 (m, 9H), 7.31 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 5.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 173.7, 139.9, 136.3, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.0, 66.1, 56.3, 54.5, 15.1; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.19581 m/z , found: 360.19657 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2934, 1732, 1602, 1496, 1454, 1380, 1325, 1139, 1073, 957, 822, 746, 697. Enantiomeric excess (98%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% iPrOH, 35°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 7.5 min, tr (minor) 4.9 min.



Benzyl *N*-benzyl-*N*-(2-((4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)-D-alaninate (126h)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 20% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (341.5 mg, 73% yield). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.2$ (c 1.00, CHCl_3). **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 5H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.19 (s *br*, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 173.4, 143.1, 138.8, 136.7, 135.7, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 127.1, 66.5, 57.6, 55.1, 49.4, 40.7, 21.5, 14.0; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.19990 m/z , found: 467.20044 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2972, 2827, 2323, 1733, 1456, 1376, 1199, 1160, 1108, 958, 736, 697. Enantiomeric excess (93%) was determined by

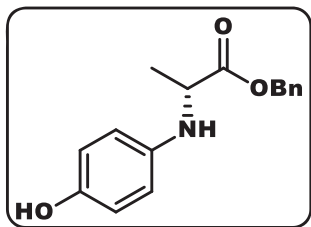
SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 10% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 12.5 min, tr (minor) 13.6 min.



Benzyl *N*-phenyl-D-alaninate (136a)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 15% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (203.1 mg, 80% yield).

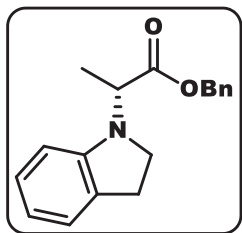
$[\alpha]_D^{25} = +26.4$ (*c* 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174.5, 146.6, 135.6, 129.4, 128.6, 128.4, 128.2, 118.4, 113.5, 66.9, 52.1, 18.9; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₁₈NO₂ [M+H]⁺ : 256.13321 m/z, found: 256.13387 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2980, 1731, 1602, 1497, 1149, 1028, 746, 691. Enantiomeric excess (95%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 10% iPrOH, 35°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 5.6 min, tr (minor) 7.3 min.



Benzyl *N*-(4-hydroxyphenyl)-D-alaninate (136b)

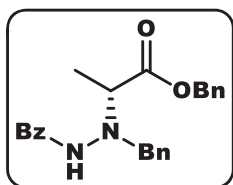
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 20% to 40% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (220.8 mg, 81% yield). $[\alpha]_D^{25} = +31.3$ (*c* 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz):

δ (ppm) 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175.0, 148.8, 140.3, 135.5, 128.6, 128.4, 128.2, 116.3, 115.6, 66.9, 53.5, 18.9; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ : 272.12812 m/z, found: 272.12831 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3282, 3029, 2989, 1731, 1694, 1508, 1231, 1191, 1144, 1057, 827, 750, 697. Enantiomeric excess (>99%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : IA, 5% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 11.9 min, tr (minor) 10.6 min.



Benzyl (*R*)-2-(indolin-1-yl)propanoate (136c)

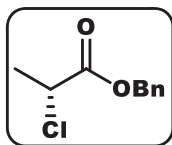
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 10% of a mixture of ethyl acetate:hexanes:triethylamine (10:39:1) and isolated as a colorless oil (223.7 mg, 80% yield). $[\alpha]_D^{25} = +45.6$ (c 1.00, CHCl_3). **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 172.7, 150.8, 135.8, 129.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.2, 124.6, 118.0, 106.9, 66.4, 54.0, 48.2, 28.3, 15.0; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282.14886 m/z , found: 282.14932 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3028, 2941, 2843, 1731, 1605, 1487, 1456, 1259, 1158, 1057, 742, 697. Enantiomeric excess (>99%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 18.2 min, tr (minor) 16.4 min.



Benzyl *N*-benzamido-*N*-benzyl-D-alaninate (136d)

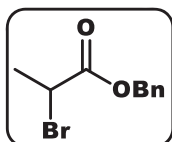
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 20% to 30% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (294.3 mg, 76% yield). $[\alpha]_D^{25} = -36.0$ (c 1.00, CHCl_3). **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 8.26 (s *br*, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45– 7.36 (m, 9H), 7.34 – 7.26 (m, 4H), 5.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.30 – 4.03 (m, 2H), 3.87 (s *br*, 1H), 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 174.5, 166.3, 136.2, 135.3, 131.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.0, 66.6, 60.6, 60.2, 16.5; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.18597 m/z , found: 389.18729 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2959, 1735, 1680, 1602, 1498, 1480, 1455, 1382, 1167, 1067, 905, 822, 735, 697. Enantiomeric excess (90%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 10% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 5.3 min, tr (minor) 4.4 min.

Salt nucleophiles products



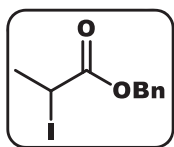
Benzyl (*R*)-2-chloropropanoate (150a)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of 5% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (181.4 mg, 91% yield). $[\alpha]_D^{25} = +7.0$ (c 1.00, CHCl_3), *lit* $[\alpha]_D^{20}$ (97% ee) = +7.3 (c 2.01, CHCl_3)⁴⁶. **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.41 – 7.33 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 169.9, 135.1, 128.7, 128.5, 128.2, 67.6, 52.5, 21.5; **HRMS** was not able to be obtained by the professional staff despite numerous attempts; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 1742, 1453, 1244, 1167, 1102, 1074, 736, 696. Enantiomeric excess (97%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% iPrOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 2.6 min, tr (minor) 2.4 min.



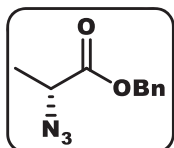
Benzyl 2-bromopropanoate (150b)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of 5% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (233.6 mg, 96% yield). **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 7.43 – 7.35 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.44 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170.1, 135.2, 128.6, 128.5, 128.2, 67.6, 40.0, 21.7; **HRMS** was not able to be obtained by the professional staff despite numerous attempts; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 1736, 1445, 1333, 1264, 1216, 1151, 1055, 736, 696. Enantiomeric excess (0%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% iPrOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr 2.9 min, tr 3.4 min.



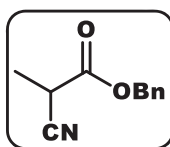
Benzyl 2-iodopropanoate (150c)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of 5% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (273.2 mg, 94% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.41 – 7.32 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171.7, 135.3, 128.6, 128.4, 128.2, 67.5, 23.3, 12.8; **HRMS** was not able to be obtained by the professional staff despite numerous attempts; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 1728, 1443, 1328, 1196, 1127, 1049, 749, 696. Enantiomeric excess (0%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% iPrOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr 4.3 min, tr 5.6 min.



Benzyl (*R*)-2-azidopropanoate (150d)

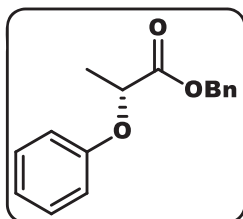
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using an isocratic mixture of 5% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (196.6 mg, 96% yield). $[\alpha]_D^{25}$ = -13.4 (c 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.41 – 7.33 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170.8, 135.1, 128.7, 128.6, 128.3, 67.5, 57.4, 16.8; **HRMS** was not able to be obtained by the professional staff despite numerous attempts; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2094, 1740, 1454, 1256, 1177, 1079, 1027, 734, 696. Enantiomeric excess (96%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% (5% H₂O in iPrOH), 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 2.5 min, tr (minor) 2.4 min.



Benzyl 2-cyanopropanoate (150e)

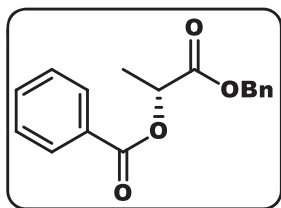
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 10% to 15% diethyl ether/hexanes and isolated as a colorless oil (98.6 mg, 52% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.44 – 7.35 (m, 5H), 5.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 166.4, 134.5, 128.8, 128.8, 128.4, 117.2, 68.4, 31.6, 15.3; **HRMS** (APCI, Pos): calcd for C₁₁H₁₂NO₂ [M+H]⁺ : 190.08621 m/z, found: 190.08626 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3034, 2984, 1740, 1454, 1263, 1192, 1125, 748, 697. Enantiomeric excess (0%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% iPrOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr 2.8 min, tr 3.1 min.

Classic nucleophiles products



Benzyl (*R*)-2-phenoxypropanoate (153a)

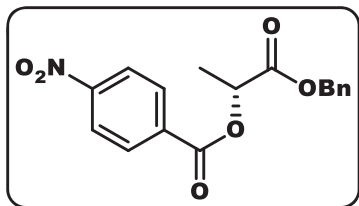
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 20% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (242.5 mg, 95% yield). $[\alpha]_D^{25} = +25.0$ (c 1.00, CHCl₃), *lit* $[\alpha]_D^{20}$ (94% ee) = +22.1 (c 1.0, CHCl₃)⁴⁷. **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.21 (m, 4H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.81 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172.1, 157.5, 135.4, 129.5, 128.6, 128.4, 128.2, 121.6, 115.1, 72.5, 66.9, 18.6; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₁₆O₃ [M+H]⁺ : 257.11722 m/z, found: 257.11671 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2954, 1747, 1726, 1525, 1344, 1267, 1212, 1099, 839, 752, 699. Enantiomeric excess (97%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OD-H, 10% (20% iPrOH in hexanes), 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 9.2 min, tr (minor) 6.2 min.



(*R*)-1-(Benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl benzoate (153b)

Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 15% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (216.7 mg, 76% yield).

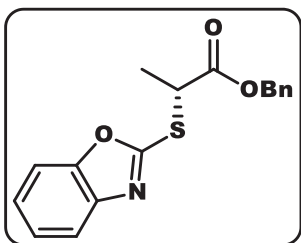
$[\alpha]_D^{25} = -7.2$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 5H), 5.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 30.2$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170.7, 166.0, 135.4, 133.3, 129.9, 129.5, 128.6, 128.4, 128.4, 128.1, 69.2, 67.0, 17.1; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285.11214 m/z , found: 285.11280 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2991, 1720, 1600, 1451, 1268, 1210, 1109, 1040, 711. Enantiomeric excess (90%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : OJ-H, 5% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 12.6 min, tr (minor) 9.4 min.



(*R*)-1-(Benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl 4-nitrobenzoate (153c)

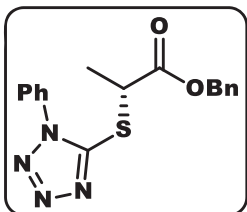
Following general conditions, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 15% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (303.6

mg, 92% yield). $[\alpha]_D^{25} = -15.0$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 8.31 – 8.27 (m, 2H), 8.27 – 8.22 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 5.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 43.6$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170.1, 164.1, 150.8, 135.1, 134.8, 131.0, 128.6, 128.5, 128.2, 123.6, 69.9, 67.3, 17.0; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 352.07916 m/z , found: 352.07924 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3010, 1746, 1524, 1343, 1266, 1211, 1100, 867, 753, 713. Enantiomeric excess (>99%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : IA, 5% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 4.3 min, tr (minor) 6.9 min.



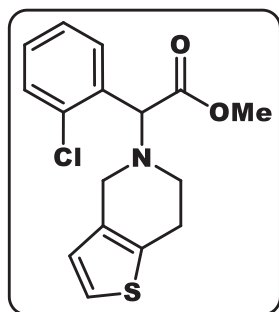
Benzyl (*R*)-2-(benzo[d]oxazol-2-ylthio)propanoate (153d)

Following general conditions (with 2 eq. of nucleophile), the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 15% of a mixture of ethyl acetate/hexanes/triethylamine (19:30:1) and isolated as a colorless oil (269.1 mg, 86% yield). $[\alpha]_D^{25} = +106.0$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 7H), 5.21 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171.2, 162.8, 151.9, 141.8, 135.2, 128.5, 128.4, 128.1, 124.4, 124.2, 118.7, 110.0, 67.6, 44.3, 18.1; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₅NO₃S₂ [M+H]⁺ : 314.08454 m/z, found: 314.08536 m/z; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3032, 1735, 1500, 1451, 1235, 1158, 1130, 1074, 805, 742, 696. Enantiomeric excess (93%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : IA, 5% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 9.4 min, tr (minor) 12.3 min.



Benzyl (*R*)-2-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)propanoate (153e)

Following general conditions (with 2 eq. of nucleophile), the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 20% to 35% of a mixture of ethyl acetate/hexanes/triethylamine (19:30:1) and isolated as a colorless oil (236.8 mg, 70% yield). $[\alpha]_D^{25} = +122.8$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7.58 – 7.49 (m, 5H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.78 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170.7, 152.8, 135.0, 133.4, 130.3, 129.8, 128.6, 128.5, 128.3, 123.9, 67.9, 45.6, 18.1; HRMS (APCI, Pos): calcd for C₁₇H₁₇N₄O₂S [M+H]⁺ : 341.10667 m/z, found: 341.10727 m/z; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3033, 1729, 1526, 1387, 1266, 1160, 1075, 758, 695. Enantiomeric excess (91%) was determined by SFC analysis on chiral stationary phase : IA, 8% MeOH, 30°C, 150 bar, 210.4 nm, tr (major) 13.1 min, tr (minor) 11.0 min.

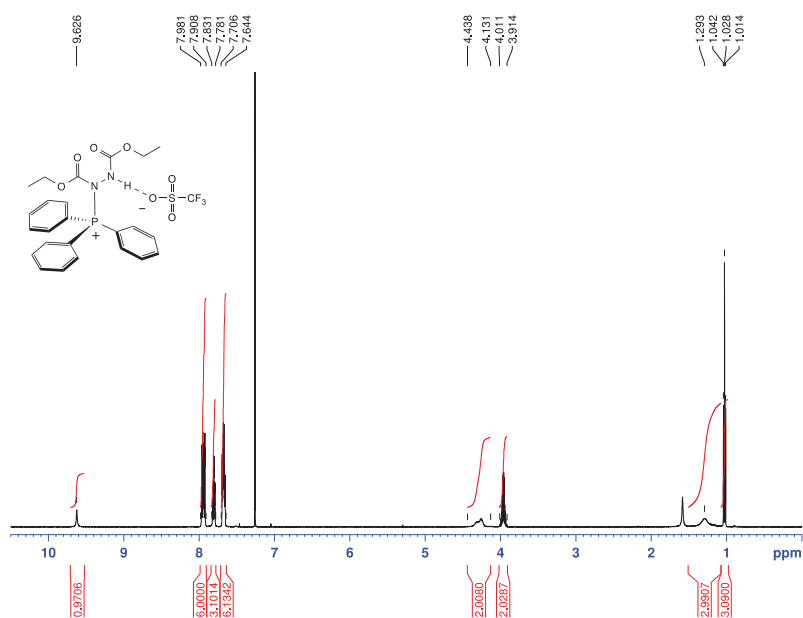


Racemic clopidogrel ((±)-185)

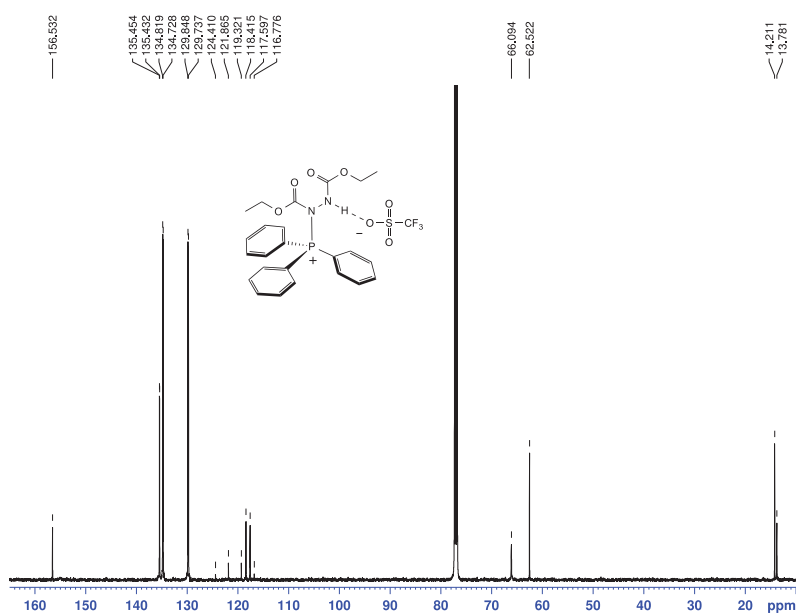
Following conditions specified above, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a gradient of 5% to 100% ethyl acetate/hexanes and isolated as a colorless oil (244.8 mg, 76% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.70 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 4H). Analytical data matches previously reported literature data.

^1H and ^{13}C Spectrum of characterized compounds

BET-OTf – 1H



^{13}C



19F



31P

